

201124021A

平成 23 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 23 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 24 (2012) 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	
	(附) HIV 関連悪性リンパ腫 治療の手引き Ver 1.92	
	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	--- 19
	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	--- 27
	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	--- 31
	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	--- 35
	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	--- 39
	照井 康仁	
	7) エイズリンパ腫における miRNA の発現異常と シグナル伝達系の解析	--- 43
	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 ーエイズ関連リンパ腫の病理診断ー	--- 53
	片野 晴隆	
	9) EBV によるリンパ腫発症モデル	--- 59
	藤原 成悦	
	10) 新規高度免疫不全マウスの樹立と NF- κ B を標的とした 抗悪性リンパ腫薬の評価	--- 65
	岡田 誠治	
III.	研究成果の刊行に関する一覧表	--- 73

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

（がん・感染症センター東京都立駒込病院 感染症科 部長）

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

（国立国際医療研究センター病院エイズ治療開発研究センター 医長）

萩原 将太郎

（国立国際医療研究センター 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

（虎の門病院 病理部）

比島恒和

（がん・感染症センター東京都立駒込病院病理科）

望月 眞

（国立国際医療研究センター病院病理診断科）

児玉良典

（国立病院機構大阪医療センター臨床検査科）

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している。

B. 研究方法

研究は、相互に深く関連する 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ールは、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ールを作成して、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ールを作成し、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) エイズリンパ種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とプロトコール作成を行った。

2) エイズ関連血液悪性腫瘍の現状把握：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。本邦におけるエイズ合併ホジキン病は年々増加しており、HIV-1 のコントロール良好例に

多く合併することから、今後対策が必要と考えられる。また、近年び慢性大細胞性リンパ腫症例が減少し、替わってバーキットリンパ腫の発症が増加している傾向にある。バーキットリンパ腫は、HIV-1のコントロール良好例に発症し、進行が早く予後不良であることから注意が必要である。

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」改定を行った。改訂版では、従来のエイズリンパ腫に加えて、エイズ関連脳リンパ腫とホジキンリンパ腫についての項目を加えた。現在、投稿準備中である。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。

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) 病理診断：エイズリンパ腫は多彩な炎症を伴い非定型な病理像を示すことから病理診断が極めて困難な場合が多い。そこで、5人の経験豊富な病理医によりエイズリンパ腫40例のレビューを行い、統一的な見解を得た上で、要点を総説として専門誌に投稿した。また、エイズリンパ腫診断のためのフローチャートを作成した。現在、このフローチャートに従ってエイズリンパ腫の分類が可能かどうかを症例の多い施設の病理組織を用いて検討中である。

エイズリンパ腫病理診断コンサルテーションを開始した。これは、従来の病理組織像のみでは診断困難な症例について、免疫染色や遺伝子検索(c-myc転座など)を加えて総合的に診断するサービスであり、今後のエイズリンパ腫診断・治療に有用であると考えられる。

2) 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、EBV DNAのモニタリングやsCD30, circulating serum free light chains等によりエイズリンパ腫の早期診断や予後の推定が可能であることが示唆されていることから、後ろ向き研究でこれらのマ-

ーカーの有用性を検証する準備を進めている。

3) 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、エイズリンパ腫においては症例間でEBV miRNAの発現にばらつきがあり、ウイルスmiRNAの発現が宿主の免疫によって制御されている可能性が示唆された。

4) 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- κ B阻害剤などの薬剤の効果を判定可能なエイズリンパ腫治療モデルを樹立した。本系を用いてDiethylthiocarbamateとberberine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HARRT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行っている。更に、近年増加しているバーキットリンパ腫の多施設共同臨床試験を開始する予定である。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。

悪性リンパ腫の治療は、病理診断に基づいて行われるが、エイズリンパ腫は、非特異的な形態を示す事が多く、しばしば形態学的検索のみでは病理診断が困難となる。そのような場合には、免疫染色と *c-myc* 再構成などの分子生物学的解析と臨床像の検討などを含む総合的な病理診断が必要となる。そこで、エイズ関連リンパ腫診断のためのフローチャートを作成した。本チャートに基づいて病理診断を行うことで統一的な病理診断が可能になることが期待できる。国際的に通用する統一的な病理診断基準の制定は、今後のエイズリンパ腫治療の進展に極めて重要である。

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。

エイズリンパ腫の早期発見・治療効果の判定・予後の推定などには、腫瘍マーカーが極めて有用である。現在、エイズリンパ腫の確定した腫瘍マーカーはないが、*EBV* DNA のモニタリングや血清中抗 *TRIM68* 抗体、*sCD30*、*circulating serum free light chains* 等によりエイズリンパ腫の早期診断や予後の推定が可能であることが示唆されている。日本人エイズリンパ腫におけるこれらのマーカーの有用性を検証していきたい。

E. 結論

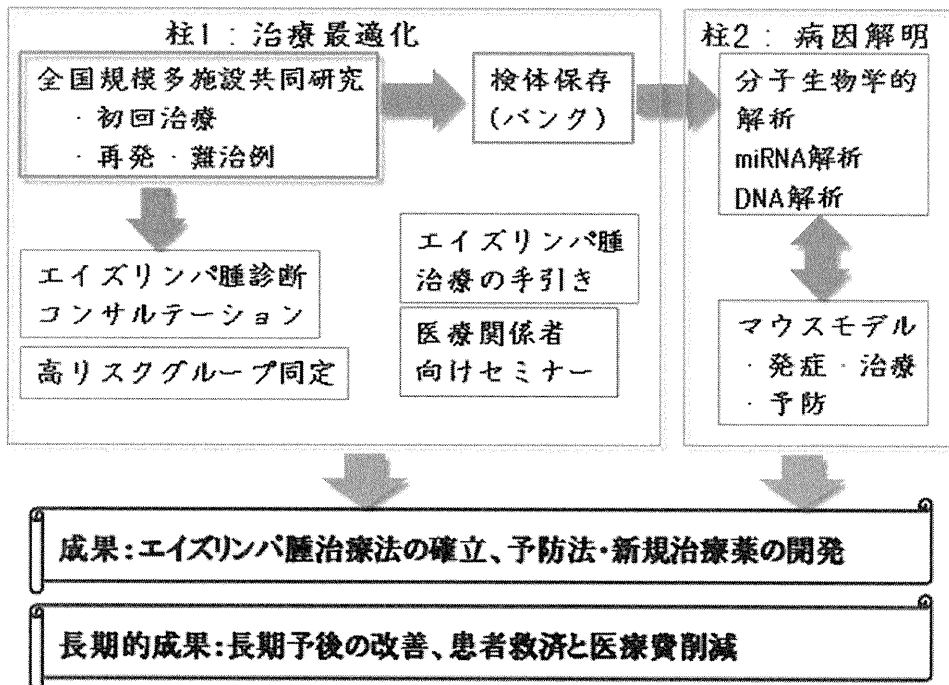
日本人に最適化されたエイズリンパ腫の治療法の確立に向けて、本邦におけるエイズリン

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、病理診断のためのフローチャートを作成した。新たなエイズリンパ腫のバイオマーカーの検索、エイズリンパ腫発症・治療マウスモデルの作成、*NF-κB* 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。

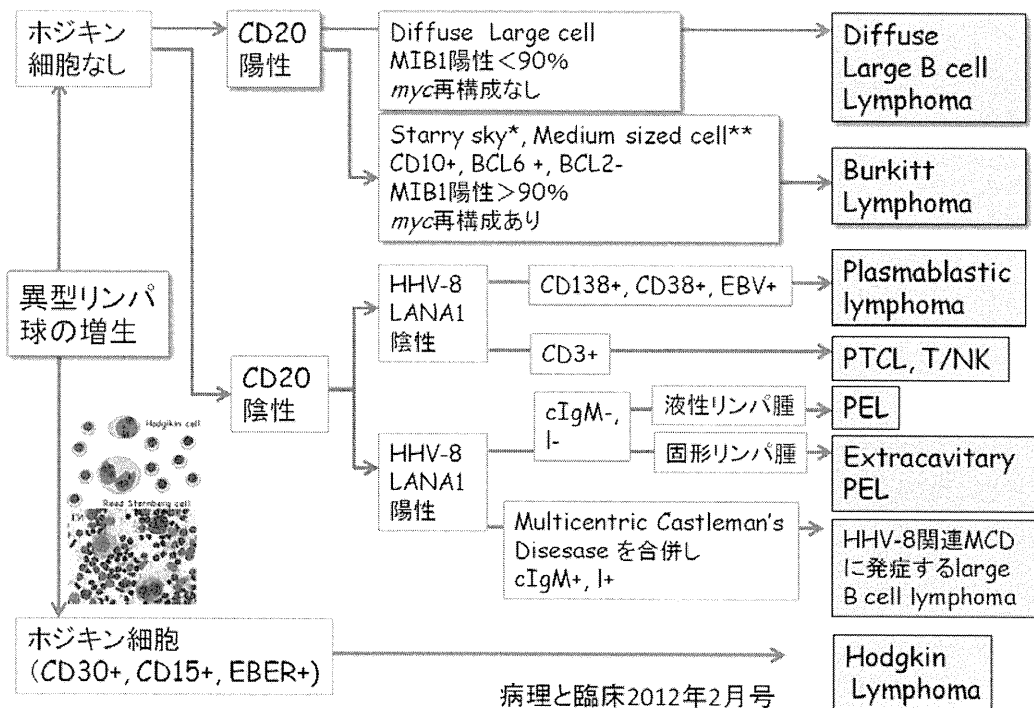
F. 健康危機情報

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診断のためのフローチャート



病理と臨床2012年2月号

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 lymphoma、ARL) 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し研究班内で検討を行った。

A. 作成目的

抗 HIV 療法および日和見感染症治療の進歩により、HIV 感染症の予後も改善した。しかし、AIDS 関連リンパ腫 (AIDS-related lymphoma、ARL) 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、ARL で発症後、HIV 感染症が判明する「いきなりエイズ」の症例も多く、ARL は血液専門医が遭遇する可能性の高い疾患である。しかし、ARL の施設当たりの症例経験数は少なく、エイズ特有の合併症や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 ARL の治療の手引きは有用であった。2012年の改訂を目指す。

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、ARL 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した。

1. 原発性脳リンパ腫の項を追加
2. ホジキンリンパ腫の項を追加
3. ARL 治療および ARL 治療時に併用しやすい抗 HIV 薬を最新の知見を取り入れ改訂した。

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 Ver 2 を検討した。

D. 考察

ARL 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した。今回の手引きは、Ver1.0 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た。またエビデンスの少ない分野であることも事実なので、「UpToDate」も参考にした。

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. 味澤 篤 HIV と肺がん、The Journal of

AIDS Reserch 13; 13-19, 2011

2. 比島恒和、堀口慎一郎、立石陽子、河合繁雄、加藤生真、山田梢子、松坂恵介、種井善一、藤原 崇、門馬久美子、味澤 篤、秋山秀樹、坂巻壽、根本哲生、船田信頭 免疫不全状態における消化管病変の生検所見 胃と腸 46: 229-238, 2011

2. 学会発表

(国際学会)

- 1) NAOKI YANAGISAWA, MINORU ANDO, AKIHIKO SUGANUMA, AKIFUMI IMAMURA, ATSUSHI AJISAWA, Cumulative impact of microalbuminuria and anemia on critical outcomes in men with HIV infection 6th IAS Conference on HIV pathogenesis, treatment and prevention, Roma, 2011

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 関連悪性リンパ腫 治療の手引き Ver 1.92

味澤篤（都立駒込病院感染症科）

この手引きの対象はhuman immunodeficiency virus (HIV) 感染症に合併した悪性リンパ腫の経験のない血液科医師およびHIV 感染症担当医師である。British HIV Association の「HIV Associated Malignancies」、National Cancer Institute のホームページ「AIDS-Related Lymphoma Treatment」、National Comprehensive Cancer Network の「Non Hodgkin's Lymphoma」および「UpToDate」を参考にしている

1. はじめに

HIV 感染症に合併した悪性リンパ腫は、Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) 指標疾患である全身性の非ホジキンリンパ腫 (systemic NHL)、原発性脳リンパ腫および原発性滲出液リンパ腫と非AIDS 指標疾患であるホジキンリンパ腫に大別される。Systemic NHL はさらに、びまん性大細胞型リンパ腫、パーキットリンパ腫、形質芽球性リンパ腫、T 細胞リンパ腫、再発性低悪性度B細胞非ホジキンリンパ腫に分類される [1]。AIDS に伴う悪性リンパ腫 (AIDS related lymphoma, ARL)はHIV 感染症の進行した状態で生じる疾患である。CD4 陽性リンパ球数 (CD4) <200/ μ L あるいはAIDS の既往を持つ患者に生じることが多い [2]。また節外性のNHL からHIV 感染が判明する症例も国内で増加してきている。

2. 診断

確定診断は生検である。組織所見により治療方針が異なってくるので、ARL の診断は熟練した病理医へのコンサルテーションが望ましい。HIV 感染者に見られる悪性リンパ腫の分類を表1 に示す。

3. 症状

非HIV 感染者に比べ診断時の病期が進行している。発熱、夜間盗汗および10%以上の体重減少などのB 症状を75-85%に認める。中枢神経、消化管、骨髄、肝臓、肺、副腎など節外臓器に高頻度に発生する。骨髄および中枢神経系への浸潤も、非HIV 感染者の悪性リンパ腫に比べ高率である [3] [4]。

4. 検査・病期分類

検査は表2 を、病期分類は表3 を参照する。

5. 予後

ARL の予後不良因子として

- ①CD4< 100/ μ L
- ②病期 StageIII 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
- ⑧Highly active antiretroviral therapy (HAART) への反応不良がある [5] [6]。
最近では、国際予後指標 (IPI) にCD4 を合わせたものも良く使用される。予後はHAART 以降改善している。IPI については表4 を参照。

6. 治療法

- びまん性大細胞型リンパ腫 (diffuse large B-cell lymphoma、DLBCL)
- 推奨治療法
- CHOP、CDE、EPOCH が推奨される。非HIV 感染者におけるR-CHOP といった「gold-standard-therapy」が無い。
- Rituximab は、CD4>50/ μ L の場合には併用する。CD4<50/ μ L では治療関連死亡が生じやすくなるので通常は併用しない。
- HAART を併用する。

CHOP (doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, prednisone)

CHOP およびその類似したレジメンは、HAART が使用される前からARL に広く用いられていたが、完全寛解率 (CR) は30-50%で2 年生存率も20% 以下であった [7] [8] [9]。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 [4]。しかしHAART とCHOPの併用が行なわれるようになると2 年生存率が50%前後にまで改善した [10][11] [12]。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 [13]。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 [14]。Rituximab とCHOP との併用、R-CHOP (図1) は、非HIV 感染者のDLBCLの生存率を明らかに改善した [15]。しかし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、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/ μ L の症例であった [16]。Boue らの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 [17]。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。

CDE (Cyclophosphamide, doxorubicin, etoposide)

CDE (図2)はCD4 低値、PS 不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た。HIV 関連悪性リンパ腫107例に施行され、48例はddI単独投与で、59例はHAARTを併用した[18]。両群ともCR率(44%)には変化なかったが、HAART群で9カ月の生存期間延長を認めた。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II相治験によると、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[19]。

EPOCH (etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin,)

EPOCH (図3)でのARL治療効果は53ヶ月(中央値)の経過観察で全生存率は60%、CRを達成した症例の無病生存率が92%であった。しかし化学療法施行中は、HAARTを中断したためか、CD4陽性リンパ球数が100/μL未満の症例の生存率は16%と100/μL以上の症例の87%と比べ不良であった[20]。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。AIDS Malignancies Consortiumによる多施設共同治験ではR-EPOCHが101例(DLBCL 71%、Burkitt lymphoma 29%)に導入され、EPOCHとRituximab同時投与群と、EPOCH終了後rituximab投与群の比較が行われた(表5)。結果は同時投与群のCRが高かった。現在CD4>50/μLで、①非常に速い増殖が示唆される病理所見(Ki 67標識指標>80%)および②形質芽細胞性リンパ腫の組織所見など治療抵抗性が予想される場合にはR-EPOCHがR-CHOPより好まれる[21]。その際には十分な1次予防を行う。

化学療法と1次予防

最新のInfectious Diseases Society of America (IDSA)のガイドライン[22]では好中球100個/μL未満が7日以上続くことが予測される場合にフルオロキノロン、抗真菌薬、抗ヘルペス薬などの抗菌薬を予防薬として使用することが推奨されている。また腸内滅菌を行った際には耐性菌の出現が高率にみられるので、適切にモニターする必要がある。

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。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。

ARLにおけるRituximabについては十分な結論出ていない。UpToDateの「AIDS-related lymphomas: Treatment of systemic lymphoma; Last literature review version 19.2: 5月2011」[23]SUMMARY AND RECOMMENDATIONSをみると、DLBCLの

治療として、①CD4>50/μLではR-CHOPを推奨

(Grade 2B=ランダム化比較試験によるエビデンスはあるが弱い推奨)、②CD4<50/μLでは個々の症例で検討が必要であるが、多くの場合CHOPを推奨(Grade 2B)、③悪性度が高く、CD4>50/μLの場合はR-daEPOCHを推奨(Grade 2C=観察研究によるエビデンスはあるが弱い推奨)、と記載されている。

BHAの「HIV Associated Malignancies」[24]では2008年以降ガイドラインは改定されておらず「少なくともCD4<50/μLの場合は、rituximabの併用は行わない」に変わりはない。NCIのホームページ「AIDS-Related Lymphoma Treatment」[25]では、rituximabの併用に関しては、コクランのメタアナリシス[26]をあげて、CD4数と関係なく結論は出ていないとしている。NCCNの「Non Hodgkin's Lymphoma Version 1.2011」[27]では、HAART使用にもかかわらずCD4<100/μLの症例では、rituximabの併用で感染死が高くなることが記載されている。R-EPOCHに関しても、EPOCHとRituximab同時投与群とが、EPOCH終了後rituximab投与群と比べCR率が高く、グレード3または4の感染症発生率は同等と報告されているが[21]、両群でover allの生存率に変わりがないこと、rituximab同時投与群におけるCD4<50/μLの感染死が高いことも併記されている点に注意する必要がある。

サルベージ療法

治療抵抗性あるいは再発したARLに対する有効な治療法は確立していない。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ヶ月にすぎなかった[28]。治療抵抗例に対して、欧米では自家幹細胞移植は考慮すべき治療として推奨となっているが[24][25]、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の無増悪生存率85%(95%CI 69-100)で、全生存率も85%であった(観察期間は31.8ヶ月)[29]。同様な報告も多い[30][31]。

バーキットリンパ腫

推奨治療法

- HIV感染症に合併したBurkitt lymphoma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。
- HAARTを併用する。

HIV-Burkitt lymphomaの予後は、HIV-NHLの中でも予後が最も悪い[20]。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Burkitt lymphomaと同様にCODOX-M/IVAC(cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin,

methotrexate/ifosfamide, etoposide, cytarabine) [32]あるいはhyperCVAD (cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, dexamethasone, methotrexate, cytarabine) が有用である [33]。副作用の程度も非HIV 感染者と同様であった。CODOX-M における本邦でのMTX の投与量は1日総投与量が3.0g/m²に減量する(原法は6.72g/m²)。R-EPOCHも考慮する価値はある[25]。

中枢神経予防

- 中枢神経への予防は Burkitt lymphoma 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。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 [9] [16] 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4参照)。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 [16]。

原発性滲出液リンパ腫 (primary effusion lymphoma, PEL)

PEL は、ARL の5%未満にしかみられないまれな疾患でHHV8 感染およびEBV (70-80%陽性) の共感染と関連している [34]。PEL の腫瘍細胞はモノクローナルなB 細胞で表面マーカーとしてCD38 が認められ、また遺伝子内にHHV-8 およびEBV 由来の遺伝子をもっている。PEL の臨床症状はPEL の広がりや分布によって決まってくる。胸膜が最も多く次いで腹膜、心外膜の順番となる。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]。画像診断で体液貯留があるとPEL が疑われるが、確定診断は穿刺液でなされる。HIV 感染者では、PEL に対する標準治療は定まっていない。無治療では2-3 カ月以内に死亡する。初期治療としてはHAART のみかHAART + 化学療法が選択される [35] [36]。PEL と新たに診断されHAART が導入されていない患者ではHAART を開始する。既にHAART が導入されている場合は化学療法との相互作用を考え、HAART の一部変更と化学療法 (liposomal anthracycline 単独もしくはliposomal anthracycline + bortezomib + prednisone) を考慮する。HAART 単独でコントロールに失敗した場合も化学療法を行う [37] [38]。

形質芽球形リンパ腫 (Plasmablastic lymphoma, PBL)

口腔内に生じるEBV と強い関係があるHIV 特有のNHL である。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 [39] [40]。CD20 は陰性であることに注意が必要である。従来はCHOP が使われていたが、Burkitt lymphoma 同様に悪性度は高く予後不良

である [41]。CODOX-M/IVAC [42]が有効な可能性はあるがエビデンスは少ない。代替としてEPOCH も考えられる [21]。

原発性脳リンパ腫 (primary central nervous system lymphoma, PCNSL)

原発性脳悪性リンパ腫はAIDS 指標悪性腫瘍で、EB ウイルスとの関連が深い。HIV 感染者では非HIV 感染者に比べ罹患率は1000 倍高い [43]。臨床症状は腫瘍による占拠部位で巣症状は異なるが、非HIV 感染者に比べけいれんや意識状態の変化がよくみられる [44] [45]。画像診断で疑われることが多いが、確定診断は困難である。所見としては不整で不均一なエンハンスメントを認め、非HIV感染者における所見と異なっている、この原因としてはHIV 感染者に見られるPCNSL は腫瘍がより進行性のために中心壊死を生じるためである。したがって膿瘍を呈するトキソプラズマ脳炎に対する診断的治療や髄液EBV-DNA の検出がPCNSL 診断に有用とされる。確定診断は脳生検である。HIV 感染者では、PCNSL に対する標準治療は定まっていない。HAART 以前の報告では放射線療法 + 副腎皮質ステロイドホルモンによる完全寛解率 (CR) は20-50%とされるが、日本におけるHAART 以降の報告では3 年生存率が64%と報告されている [46]。化学療法としてはmethotrexate (MTX), thiotepa, procarbazine による報告がありCR 率は高かったがmedian survival は9 カ月にすぎなかった [47]。またMTX 大量投与では、CR が47%、median survival 19 カ月と報告されている [48]。

ホジキンリンパ腫

HIV 関連ホジキンリンパ腫の頻度は増加傾向にある [49]。その発生頻度はCD4 と逆相関する [50] [26] [51]。HIV 関連ホジキンリンパ腫の75-100%にEB ウイルスの合併感染がみられる。HAART 以降、ホジキンリンパ腫の有病率は急速に増加、HAART との関連も示唆されている。患者はB 症状を呈しやすく、診断時のステージは進行している。また節外性の病変節外性病変が75-90%にみられ、骨髄浸潤も50%に認めるが臨床的に明確なものは20%に過ぎない [49] [52] [53] [54]。組織型はmixedcellularity とlymphocyte-depleted variants が非HIV 感染者に比べ多い [54] [55]。標準治療はない。HAART 以前のABVD 療法では骨髄障害が強く、生存期間は1.5 年しかなかったがHAART 以後は生存期間が延長した [56]。ABVD 療法で87%がCR となり、71%が39 カ月生存を示した (HAART 併用62 例)。British HIV Association の「HIV Associated Malignancies」 [24]では ABVD +HAART が推奨されている。Stanford V レジメン (doxorubicin, vinblastine, meclorothamine, etoposide, vincristine, bleomycin, prednisone, and involved-field radiation for initial bulky disease) では81%の完全寛解率を得ているが、重篤な骨髄抑制および神経障害が生じる [57]。

7. HAART

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Burkitt lymphoma 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 [58]。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 [11] [59]。

ARL 化学療法併用時のHAART

ガイドライン [60]におけるHAART の推奨療法、代替療法を表6 に示す。これらのすべてがARL の化学療法時に推奨されるわけではない。Ritonavir はCYP3Aの阻害作用が強く、vincristine の副作用が生じやすいため併用しない。表にはないが以前は多く使われたzidovudine は、骨髄障害を生じるために、化学療法時には変更する必要がある。そこで表7 にARL 治療時に併用しやすいHAART を提示する。Raltegravir がrifampicin 以外の薬物相互作用を気にせず使用できるので、化学療法時のHAART として最も使用しやすい。一方efavirenz (EFV) はCYP3Aの誘導作用を持つためにPrednisone の効果が減少する可能性があること、またEFV 自体の半減期が96 時間と長いこと、HIV-RNA がコントロールされていない状態で、化学療法の副作用でやむを得ず中断した場合に、耐性が誘導されやすいなどの問題が生じうる。抗HIV 薬の併用に関してはHIV の専門家へのコンサルトが重要である。

8. 日和見感染症

通常ARL はCD4<200/ μ L 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8)。また全体的な診断・治療の流れを図5 に示す

9. 評価

治療終了後の評価はPET scan で行う。

10. 終わりに

ARL 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。

文献

1. Swerdlow, SH, Campo, E, Harris, NL, et al. World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon : IARC Press, 2008.
2. Matthews GV, Bower M, Mandalia S, Powles T, Nelson MR, Gazzard BG. Changes in acquired immunodeficiency syndrome related lymphoma since the introduction of highly active antiretroviral therapy. : Blood 96 ; 2730-2734,2000.
3. Grulich AE, Wan X, Law MG, et al. B cell stimulation and prolonged immune deficiency are risk factors for non-Hodgkin's lymphoma in people with AIDS. : AIDS 14:133-140, 2000.
4. LevoneAM. Acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma. :Blood; 80:8-20, 1992.
5. Straus DJ, Huang J, Testa MA, Levine AM, Kaplan LD. Prognostic factors in the treatment of human immunodeficiency virus-associated non-Hodgkin's lymphoma: analysis of AIDS Clinical Trials Group protocol 142--low-dose versus standard-dose m-BACOD plus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. Nation. : J Clin Oncol. 16: 3601-3606, 1998.
6. 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.
7. Weiss R, Huhn D, Mitrou P, et al. HIV-related non-Hodgkin's lymphoma: CHOP induction therapy. : Leuk Lymphoma 29: 103-118, 1998.
8. DeMario MD, Liebowitz DN. Lymphomas in the immunocompromised patient. : Semin Oncol 25: 492-502, 1998.
9. 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.
10. 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.
11. 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: 155-63, 2001.
12. Besson C, Goubar A, Gabarre J et al. Changes in AIDS-related lymphoma since the era of highly active antiretroviral therapy. : Blood 98: 2339-344, 2001.
13. 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. : Cancer ;106: 1560-568, 2006.
14. 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: 1483-491, 2001.
15. 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: 235-42, 2002;
 16. 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: 1538-543, 2005.
 17. 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: 4123-128, 2006.
 18. 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.
 19. 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: 1891-897, 2005.
 20. 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* 101: 4653-9, 2003.
 21. Sparano JA, Lee JY, Kaplan LD, et al. Rituximab plus concurrent infusional EPOCH chemotherapy is highly effective in HIV-associated B-cell non-Hodgkin lymphoma. : *Blood* 115: 3008-3016, 2010.
 22. Alison G. Freifeld, I Eric J. et al. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. : *CID* 52; e56-e93, 2011.
 23. Kaplan LD, Behler CM. AIDS-related lymphomas: Treatment of systemic lymphoma. : *UpToDate*, 2011.
 24. Bower M, Collins S, Cottrill C, et al. British HIV Association guidelines for HIV-associated malignancies 2008. : *HIV Medicine* 9; 336-388, 2008.
 25. National Cancer Institute. AIDS-Related Lymphoma Treatment. (オンライン) <http://www.cancer.gov/cancertopics/types/non-hodgkin>
 26. Martí-Carvajal AJ, Cardona AF, Lawrence A. Interventions for previously untreated patients with AIDS-associated non-Hodgkin's lymphoma. : *Cochrane Database Syst Rev* (3): CD005419, 2009.
 27. NCCN. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology Non Hodgkin's Lymphoma Version 1 2011. (オンライン) <http://www.nccn.org/clinical.asp>.
 28. 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: 416-21, 2001.
 29. Krishnan A, Molina A, Zaia J et al. Durable remissions with autologous stem cell transplantation for high-risk HIV-associated lymphomas. : *Blood* 105: 874-78, 2005.
 30. 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: 1100-108, 2004.
 31. 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: 4423-427, 2003.
 32. 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: 1196-205, 2003.
 33. 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: 1492-499, 2002.
 34. 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: 215-26, 1996.
 35. Simonelli C, Spina M, Cinelli R, et al. Clinical features and outcome of primary effusion lymphoma in HIV-infected patients: a single-institution study. : *J Clin Oncol* 21: 3948-54, 2003.
 36. Boulanger E, Gérard L, Gabarre J, et al. Prognostic factors and outcome of human herpesvirus 8-associated primary effusion lymphoma in patients with AIDS. : *J Clin Oncol* 23: 4372-80, 2005.
 37. Chen YB, Rahemtullah A, Hochberg E. Primary effusion lymphoma. : *Oncologist* 12: 569-76, 2007.
 38. Carbone A, Gloghini A. KSHV/HHV8-associated lymphomas. : *Br J Haematol* 140: 13-24, 2008.
 39. Chetty R, Hlatswayo N, Muc R et al. Plasmablastic lymphoma in HIV+patients: an expanding spectrum. : *Histopathology* 42 :605-09, 2003.
 40. 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: 291-95., 2004.
 41. Castillo JJ, Winer ES, Stachurski D, et al. Prognostic factors in chemotherapy-treated patients with HIV-associated Plasmablastic lymphoma. : *Oncologist* 15: 293-9, 2010.
 42. Teruya-Feldstein J, Chiao E, Filippa DA, et al. CD20-negative large-cell lymphoma with plasmablastic features: a clinically heterogeneous spectrum in both

- HIV-positive and - negative patients. : *Ann Oncol* 15: 1673-9, 2004.
43. Flinn IW, Ambinder RF. AIDS primary central nervous system lymphom. : *Curr Opin Oncol* 8: 373-6, 1996.
44. Fine HA, Mayer RJ. Primary central nervous system lymphoma. : *Ann Intern Med* 119: 1093-104, 1993.
45. Maher EA, Fine HA. Primary CNS lymphoma. : *Semin Oncol* 26: 346-56, 1999.
46. Hirokazu Nagai, Takashi Odawara, Atsushi Ajisawa, et al. Whole brain radiation alone produces favourable outcomes for AIDS-related primary central nervous system lymphoma. : *European Journal of Haematology* 84:499-505, 2010.
47. Jacomet C, Girard PM, Lebrette MG, et al. Intravenous methotrexate for primary central nervous system non-Hodgkin's lymphoma in AIDS. : *AIDS* 11: 1725-30, 1997.
48. Shah GD, Yahalom J, Correa DD, et al. Combined immunochemotherapy with reduced wholebrain radiotherapy for newly diagnosed primary CNS lymphoma. : *J Clin Oncol* 25: 4730-5, 2007.
49. Glaser SL, Clarke CA, Gulley ML et al. Population-based patterns of human immunodeficiency virus-related Hodgkin lymphoma in the Greater San Francisco Bay Area, 1988- 1998. : *Cancer* 98 :300-309, 2003.
50. Matthew C. Cheung, Liron Pantanowitz and Bruce J. Dezube. AIDS-Related Malignancies. Emerging Challenges in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy. : *Oncologist* 10: 412-426, 2005.
51. Lanoy E, Rosenberg PS, Fily F. HIV-associated Hodgkin lymphoma during the first months on combination antiretroviral therapy. : *Blood* 118: 44-9, 2011.
52. Doweiko J, Dezube BJ, Pantanowitz L. Unusual sites of Hodgkin's lymphoma: Case 1. HIV-associated Hodgkin's lymphoma of the stomach. : *J Clin Oncol* 22: 4227-4228, 2004.
53. Vaccher E, Spina M, Tirelli U. Clinical aspects and management of Hodgkin's disease and other tumours in HIVinfected individuals. : *Eur J Cancer* 37: 1306-1315, 2001.
54. Spina M, Berretta M, Tirelli U. Hodgkin's disease in HIV. *Hematol Oncol Clin North Am* 17:843-858, 2003.
55. Tirelli U, Errante D, Dolcetti R et al. Hodgkin's disease and human immunodeficiency virus infection: clinicopathologic and virologic features of 114 patients from the Italian Cooperative Group on AIDS and Tumors. : *J Clin Oncol* 13: 1758-1767, 1995.
56. Hoffmann C, Chow KU, Wolf E et al. Strong impact of highly active antiretroviral therapy on survival in patients with human immunodeficiencyvirus-associated Hodgkin's disease. : *Br J Haematol* 125: 455-462, 2004.
57. Spina M, Gabarre J, Rossi G et al. Stanford V regimen and concomitant HAART in 59 patients with Hodgkin disease and HIV infection. : *Blood* 100: 1984-1988, 2002.
58. 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.
59. Hoffmann C, Wolf E, Faetkenheuer G. Response to highly active antiretroviral therapy strongly predicts outcome in patients with AIDS-related lymphoma. : *AIDS* 17: 1521-529, 2003.
60. Developed by the HHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents – A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC). Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. , October 14, 2011.
61. 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: 909-15, 2001.

図1. R-CHOP 療法のレジメ

day	1	2	3	4	5
Rituximab 375 mg/m ² 点滴静注	↓				
Cyclophosphamide 750 mg/m ² 点滴静注	↓				
Doxorubicin 50 mg/m ² 静注	↓				
Vincristine 1.4 mg/m ² 静注	↓				
Prednisone 100 mg/m ² 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)非ピリン系解熱鎮痛剤:アセトアミノフェン(カロナール)(200mg)2錠、(2)抗ヒスタミン剤:dマレイン酸クロルフェニラミン(ポラミン)(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2. CDE療法のレジメ

day	1	2	3	4
Cyclophosphamide 200/m ² /day 24hrs 持続静注				
Doxorubicin 12.5 mg/m ² /day 24hrs 持続静注				
Etoposide 60 mg/m ² /day 24hrs 持続静注				

骨髄浸潤あるいは組織形がバーキットリンパ腫であれば、頭蓋内照射を行う。
 日和見感染予防としてST合剤およびフルコナゾールを用いる
 G-CSFはday 6に5γ/kg/日で開始し、好中球が10000/μL以上になるまで継続する
 3週間毎に6コース繰り返す

図3. Dose adjusted EPOCH療法のレジメ

day	1	2	3	4
Cyclophosphamide 200/m ² /day 24hrs 持続静注				
Doxorubicin 12.5 mg/m ² /day 24hrs 持続静注				
Etoposide 60 mg/m ² /day 24hrs 持続静注				

Cyclophosphamide (after cycle 1)
 最低好中球数>500/mm³ 187 mg/m²/day 前回量より増量
 最低好中球数<500/mm³ 187 mg/m²/day 前回量より減量
 または最低血小板数<25,000/mm³
 Cyclophosphamideは最大投与量750mg/m²/dayとする。
 G-CSFはday 6に5γ/kg/日で開始し、好中球が5000/μL以上になるまで継続する
 HAARTは化学療法中は中断する
 3週間毎に6コース繰り返す(好中球数>1000/mm³、血小板数>50,000/mm³)

図 4. 中枢神経予防のレジメ

day	1
Methotrexate 10mg ± Cytarabine 40mg	↓
水溶性 PSL 20mg	
生理食塩液 5mL	
髄注	
<ul style="list-style-type: none"> ● Small noncleaved cell lymphoma ● 骨髄浸潤 ● 副鼻腔病変 ● 精巣病変 ● 硬膜病変 	
上記では中枢神経予防が必要で3週間毎(全身化学療法時)に投与する	
<ul style="list-style-type: none"> ● Burkitt では cytarabine を併用する Cyclophosphamide は最大投与量 750mg/m²/day とする。 	

図 5. エイズ関連非ホジキンリンパ腫の診断・治療の流れ

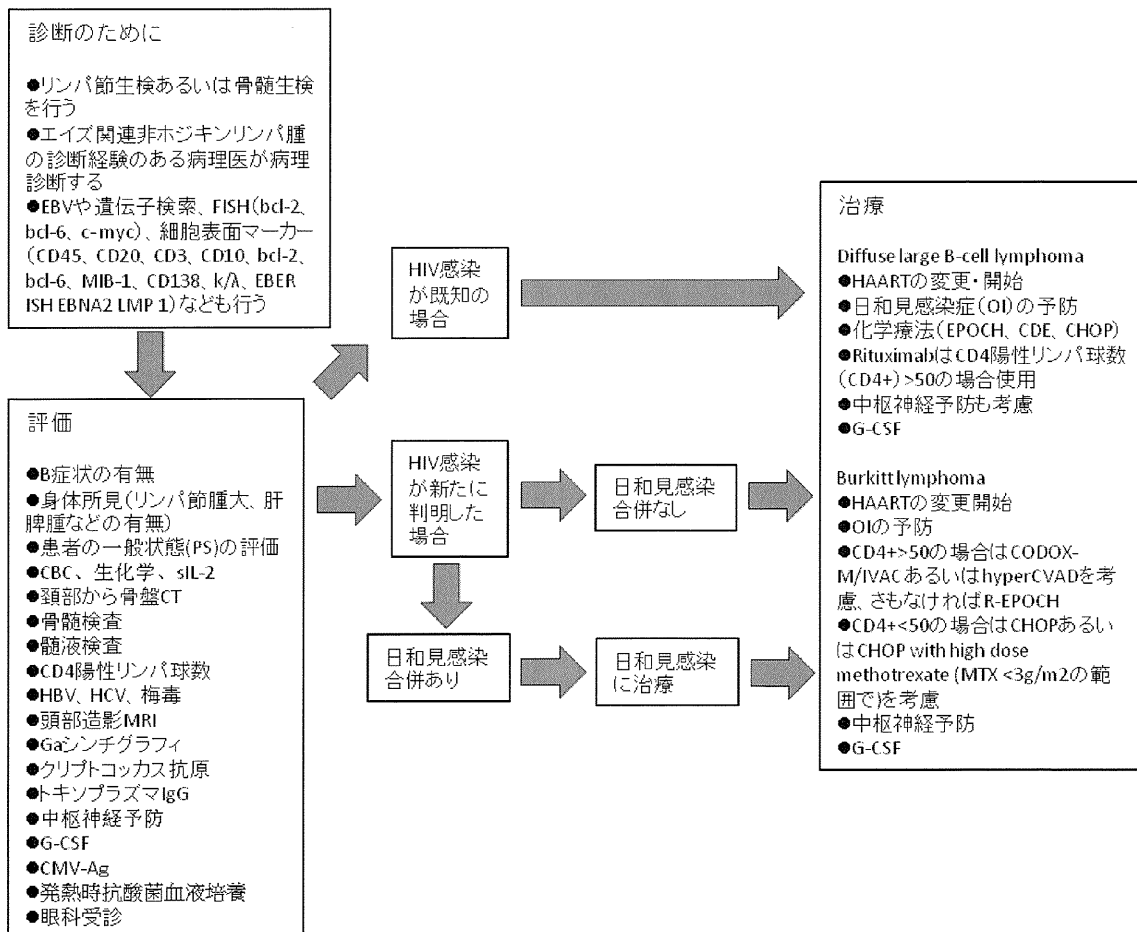


表1 HIV 感染者に見られる悪性リンパ腫の分類

- 1.免疫正常者でもみられるリンパ腫 (Lymphomas also occurring in immunocompetent patients)
 - Burkitt lymphoma
 - Classical
 - With plasmacytoid differentiation
 - Atypical
 - Diffuse large B-cell lymphoma
 - Centroblastic
 - Immunoblastic
 - Extranodal marginal zone B-cell-lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type;
 - MALT lymphoma (rare)
 - Peripheral T-cell lymphoma (rare)
 - Classical Hodgkin lymphoma
- 2.HIV 感染者により生じやすいリンパ腫 (Lymphomas occurring more specifically in HIV+ patients)
 - Primary effusion lymphoma
 - Plasmablastic lymphoma of the oral cavity
- 3.免疫不全状態でもみられるリンパ腫 (Lymphomas also occurring in immunodeficiency states)
 - olymorphic B-cell lymphoma (PTLD-like)

表 2 エイズ関連非ホジキンリンパ腫の際に行うべき検査

	検査項目	意義
NHL 関連	CBC	
	生化学	
	s IL-2	
	HBV、HCV	HBV の合併が多い
	頸部から骨盤 CT	PCP や MAC 症の鑑別にも必要
	FDG-PET	
ARNHL 関連	髄液検査	ARNHL では中枢浸潤が高率
	骨髄検査	ARNHL では骨髄浸潤が高率
HIV 関連	CD4 陽性リンパ球数	必須検査
	HIV-RNA	必須検査
	梅毒	合併が多い
	クリプトコッカス抗原	日和見感染症の検索として
	トキソプラズマ IgG	日和見感染症の検索として
	CMV-A g	日和見感染症の検索として
	発熱時抗酸菌血液培養	日和見感染症の検索として
	Ga シンチグラフィ	PCP や MAC を疑う際にも有用
	眼科	CMV 網膜炎などの検索

表3 病期分類

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

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、ドキシソルピ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 では以下の5つの治療前特性が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ている。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ている。

1. 年齢 (= <60 vs. >60)
2. 病期I またはII (限局性) vs. III またはIV (進行性)
3. 節外病変数 (0 または1 vs. >=2)
4. 患者の一般状態(PS) (0 または1 vs. >=2)
5. 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

表5 EPOCH とRituximab 同時投与群と、EPOCH 終了後Rituximab 投与群の比較

	EPOCHとRituximab 同時投与群	EPOCH 終了後Rituximab 投与群
CR (%)	77	55
2 年間無病生存率 (%)	66	63
全生存率 (%)	70	67
治療関連死 (人)	5	4

表6 HAART DHHSガイドライン2011/10/14

推奨療法	EFV + TDF/FTC ATV/r + TDF/FTC DRV/r + TDF/FTC RAL + TDF/FTC	EFV; efavirenz TDF; tenofovir FTC; emtricitabine ATV; atazanavir r=RTV; ritonavir DRV; darunavir RAL; raltegravir
代替療法	EFV + ABC/3TC RPV/TDF/FTC RPV + ABC/3TC ATV/r + ABC/3TC DRV/r + ABC/3TC FPV/r + TDF/FTC or ABC/3TC LPV/r + TDF/FTC or ABC/3TC RAL ++ ABC/3TC	ABC; abacavir 3TC; lamivudine RPV; rilpivirine FPV; fosamprenavir LPV; lopinavir

表7 ARLと併用しても問題の少ないHAART DHHSガイドライン2011/10/14

推奨療法	EFV + TDF/FTC RAL + TDF/FTC	EFV; efavirenz TDF; tenofovir FTC; emtricitabine RAL; raltegravir
代替療法	EFV + ABC/3TC RAL ++ ABC/3TC	ABC; abacavir 3TC; lamivudine

表8 ARL 化学療法時における日和見感染症予防

日和見感染症	適応	予防法	付記
ニューモシステイス肺炎	全例 CD4>200/μL でも行う	ST 合剤、 ペンタミジン吸入など	HIV 感染症のみではCD4<200/μL で通常行う HIV 感染症では、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 で通常行う
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	HIV 感染症では、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		HAART 未施行のHIV 感染者では、骨髄障害により化学療法が継続できなくなる可能性あり

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 AIDS 関連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全国規模の後方視的研究を行った。HAART を併用し高強度の治療を導入することにより良好な予後が得られていることが明らかになった。この結果をもとに治療の最適化を図る臨床第 2 相試験を計画した。

A. 研究目的

AIDS 関連のバーキットリンパ腫の発症は HAART 導入後も減少傾向にない。非 HIV 症例においてバーキットリンパ腫の病勢は極めて急速であるが、高強度の化学療法により高い確率で治癒が期待できる疾患であるが、AIDS 関連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。今回の全国規模の後方視的解析により本邦における HAART 時代の AIDS 関連バーキットリンパ腫の予後・病態を明らかにする。また、AIDS 関連 B 細胞性リンパ腫においては抗 CD20 抗体薬である rituximab の有用性がいまだ確立していない状況である。本研究では AIDS 関連バーキットリンパ腫における rituximab の有用性についても検討を行う。

B. 研究方法

本邦において 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った。

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