

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

全国 5 施設から 33 例登録された。年齢の中央値は 41 歳(26-70)。男性は 33 例中 32 例。Ann-Arbor 病期分類では 28 例（88%）が進行期であった。骨髄浸潤は 48%、中枢神経浸潤は 21% に認めた。23 例（70%）に AIDS の既往を認めた。バーキットリンパ腫診断時の CD4 数の中央値は 205/mm³ (3-488)であった。

化学療法において rituximab が併用されていた症例は 19 例（58%）、併用されていない症例は 14 例（42%）であった。

高強度の治療を受けた 28 例中 22 症例が hyperCVAD/MA、6 症例が CODOX-M/IVAC が施行された。

治療効果は 32 症例で評価可能であり、完全奏

効率は 73%(24/32)、部分寛解率は 6% (2/32)、無効が 18% (6/32)であった。

2 年全生存率は 68.1%（観察期間中央値は 17 か月）（図 1）。hyperCVAD/MA 施行症例 CODOX-M/IVAC 施行症例のそれぞれの 2 年生存率は 71.6%と 66.7%であり有意差は認めなかった($p=0.704$)（図 2）。rituximab 投与の有無において 2 年全生存率の差は認めなかった($p=0.367$)（図 3）。

高強度の化学療法が適応された症例にける治療関連死亡は 2 例であった。

また、生命予後に影響を与える因子を多変量解析にて解析したところ年齢(50 以上)、performance status(3 以上)、中枢神経系への浸潤あり、化学療法への反応性(PR 以上)が有意な予後因子として同定された。

D. 考察

AIDS 関連バーキットリンパ腫においても非 AIDS 症例と同様の高強度の化学療法が適応された症例群は良好な寛解率と生存率を示した。また、治療関連死亡も少なく、HAART 併用下では高強度治療は高い feasibility があることが示された。代表的な 2 つの高強度治療法（hyperCVAD/MA、CODOX-M/IVAC）では予後に有意差はなかった。また、今回の解析では rituximab の併用の生存に対する上乗せ効果は証明されなかった。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。これら高強度の化学療法は有害事象も多いが、HIV 陽性症例においても HAART を併用して十分施行可能であると考えられる。臨床第 2 相試験において AIDS 関連バーキットリンパ腫の治療法の前方視的検討を行う。

E. 結論

AIDS 関連バーキットリンパ腫は難治性悪性腫瘍である。本研究により高強度の化学療法の適応により高い有効性があることが示唆された。

F. 健康危機情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tobinai K, Igarashi T, Itoh K, Kurosawa M, Nagai H, Hiraoka A, Kinoshita T, Uike N, Ogura M, Nawano S, Mori S, Ohashi Y; IDEC-C2B8 Study Group. Rituximab monotherapy with eight weekly infusions for relapsed or refractory patients with indolent B cell non-Hodgkin lymphoma mostly pretreated with rituximab: a multicenter phase II study.

Cancer Sci. 2011 Sep;102(9):1698-705

- 2) 永井宏和

低悪性度 B 細胞性リンパ腫の治療（濾胞性リンパ腫、MALT リンパ腫など）「白血病 リンパ腫 骨髄腫—今日の診断と治療 第 4 版」木崎昌弘編 中外医学社 pp352-361 平成 23 年 9 月

- 3) 永井宏和

低悪性度非ホジキンリンパ腫「現場で役立つ血液腫瘍治療プロトコール集 改訂版」直江知樹編 医薬ジャーナル社 pp102-123 平成 23 年 10 月

- 4) 永井宏和

ホジキンリンパ腫診療の現在 Trends in Hematological Malignancies 3 (1), 8-13, 2011

- 5) 永井宏和

リンパ系腫瘍：診断と治療の進歩—成熟 B 細胞性リンパ腫 日本内科学雑誌 100 (7), 1823-1741, 2011

- 6) 永井宏和、岡田誠治

エイズ関連悪性リンパ腫病状の特徴と治療戦略 血液内科 63(4), 443-450, 2011

- 7) 永井宏和

マントル細胞リンパ腫：Bendamustine により予後は改善したか 血液フロンティア 21(10), 61-68, 2011

- 8) 永井宏和

腫瘍崩壊症候群の病態と治療 Medicament News 2068 号、7-8, 2011

- 9) 永井宏和

ベンダムスチン臨床データの検討と実地診療におけるベストプラクティス日経 CME, autumn, 1-7, 2011

- 10) 宮田泰彦、永井宏和

Rituximab 併用化学療法が奏効した進行期濾胞性リンパ腫に対する rituximab 維持療法の比較試験：PRIMA study 血液内科 64 (1), 53-59, 2012

2. 学会発表

(国際学会)

- 1) Hirokazu Nagai, Tomoyuki Watanabe, Rika Kihara, Naokuni Uike, Seiichi Okamura, Takahiro Yano, Fumio Kawano, Shuichi Hanada, Kazutaka Sunami, Nobumasa Inoue, Morio Sawamura, Keizo Horibe, Tomomitsu Hotta

Poorer prognosis of T/NK cell lymphoma than diffuse large B cell lymphoma in IPI low risk group contributes the unfavorable clinical outcome of T/NK cell lymphoma in clinical practice

11th international conference on malignant lymphoma, June 15-18, 2011, Lugano, Switzerland

- 2) Hideyuki Yamamoto, Shotaro Hagiwara, Yuki

- Kojima, Tomoko Uehira, Atsushi Ajisawa, Akira Kitanaka, Junko Tanuma, Seiji Okada, Hirokazu Nagai
Rituxiamb Did Not Improve Clinical Outcomes In AIDS Related Burkitt Lymphoma
53rd American Society of Hammatology, Dec 10-13, San Diego USA
- 3) Prox1 suppressed tumor cell growth by the down regulation of PKC β II through the DNA methylation
Kazumi Hagiwara, Takashi Murate, Yasuhiko Miyata, Tomomitsu Hotta, Hirokazu Nagai
53rd American Society of Hammatology, Dec 10-13, San Diego USA
(国内学会)
- 1) 山本秀行、井本直人、小島勇貴、宮田泰彦、横澤敏也、加藤千明、大橋春彦、堀田知光、永井宏和
髄膜原発 AIDS 関連バーキットリンパ腫の一例
第 51 回日本リンパ網内系学会総会、平成 23 年 7 月 1-2 日、福岡
- 2) Kazumi Hagiwara, Takashi Murate, Yasuhiko Miyata, Tomomitsu Hotta, Hirokazu Nagai
The mechanisms of tumor suppression by PROX1
第 70 回日本癌学会学術総会、平成 23 年 10 月 3-5 日、名古屋
- 3) 高亀弘隆、小島勇貴、大橋春彦、山本秀行、宮田泰彦、加藤千明、森谷鈴子、堀田知光、永井宏和
R-CHOP 療法による治療関連白血病の寛解後に形質転換した濾胞性リンパ腫の 1 例第 64 回国立病院総合医学会、平成 22 年 10 月 7-8 日、岡山
- 4) Hirokazu Nagai, Michinori Ogura, Kunihiro Tsukasaki, Tatsuya Suzuki, Toshiki Uchida, Takashi Oyama, Jun Taguchi, Dai Maruyama, Tomomitsu Hotta, Kensei Tobinai
Phase I Study of Forodesine in Patients with Relapsed or Refractory T/NK-Cell Malignancies.
第 73 回日本血液学会学術集会、平成 23 年 10 月 14-16 日、名古屋
- 5) 萩原和美、村手隆、宮田泰彦、堀田知光、永井宏和
癌抑制遺伝子としての PROX1 の機能解析
第 73 回日本血液学会学術集会、平成 23 年 10 月 14-16 日、名古屋
- 6) 小島勇貴、渡辺智之、木原里香、鶴池直邦、岡村精一、矢野尊啓、日高道弘、花田修一、角南一貴、井上信正、澤村守夫、堀部敬三、堀田知光、永井宏和
成熟 T/NK 細胞性リンパ腫の後方視的予後解析第 73 回日本血液学会学術集会、平成 23 年 10 月 14-16 日、名古屋
- 7) Takaaki Chou, Masafumi Taniwaki, Shinsuke Iida, Shinichiro Okamoto, Hirokazu Nagai, Kazuo Tamura, Mitsuru Tsudo, Masahiro Abe, Masaaki Takatoku
Phase III study of Lenalidomide plus Dexamethasone in Japanese Patients with R/R Myeloma
第 73 回日本血液学会学術集会、平成 23 年 10 月 14-16 日、名古屋
- 8) Yasuhiko Miyata, Hideyuki Yamamoto, Yuki Kojima, Naoto Imoto, Chiaki Kato, Toshiya Yokozawa, Haruhiko Ohashi, Tomomitsu Hotta, Hirokazu Nagai
Clinical characteristics of adult AML refractory to the first induction therapy in our institute
第 73 回日本血液学会学術集会、平成 23 年 10 月 14-16 日、名古屋

9) Hideyuki Yamamoto, Yasuhiko Miyata, Yuki Kojima, Naoto Imoto, Chiaki Kato, Toshiya Yokozawa, Haruhiko Ohashi, Tomomitsu Hotta, Hirokazu Nagai

A case of ALL developed pulmonary alveolar proteinosis during treatment with dasatinib

第73回日本血液学会学術集会、平成23年10月14-16日、名古屋

10) Tomohiro Kinoshita, Isamu Sugiura, Hirofumi Taji, Masafumi Sawa, Kunio Kitamura, Hirokazu Nagai, Shinsuke Iida, Hiroshi Kosugi, Kouichi Miyamura, Hidetsugu Mihara, Hiroshi Sao, Masanobu Kasai, Yoshiko Atsuta, Ritsuro Suzuki, Kazuyuki Shimizu, Yoshihisa Morishita

Phase II trial of C-VAD therapy followed by ASCT for newly diagnosed patients with MM:

C-SHOT04011 第73回日本血液学会学術集会、平成23年10月14-16日、名古屋

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

図1 AIDS バーキットリンパ腫全例(N=33)の全生存曲線

MST: median survival time, NR: not reached

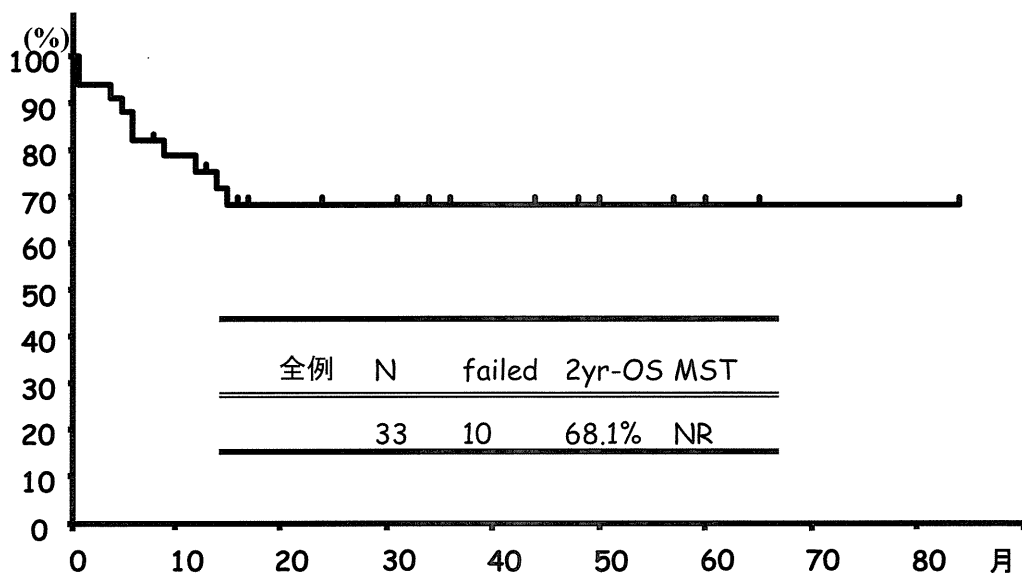
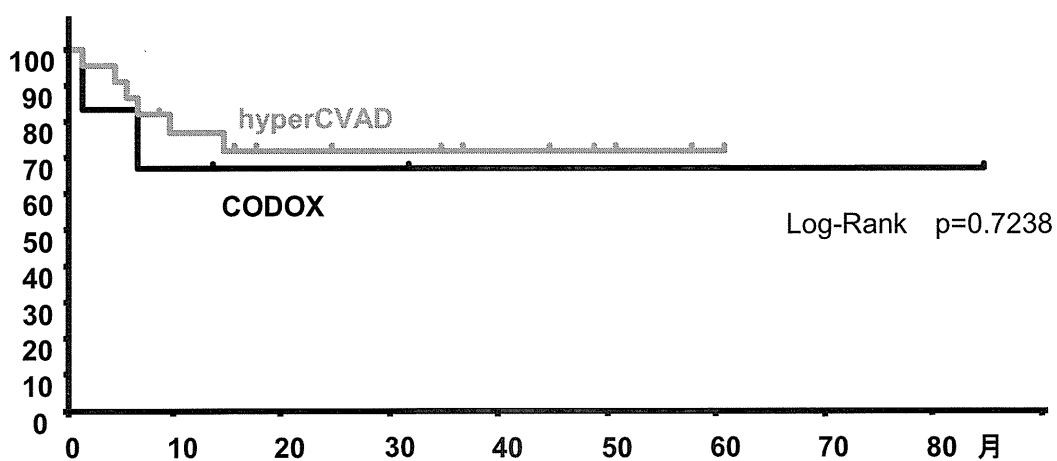


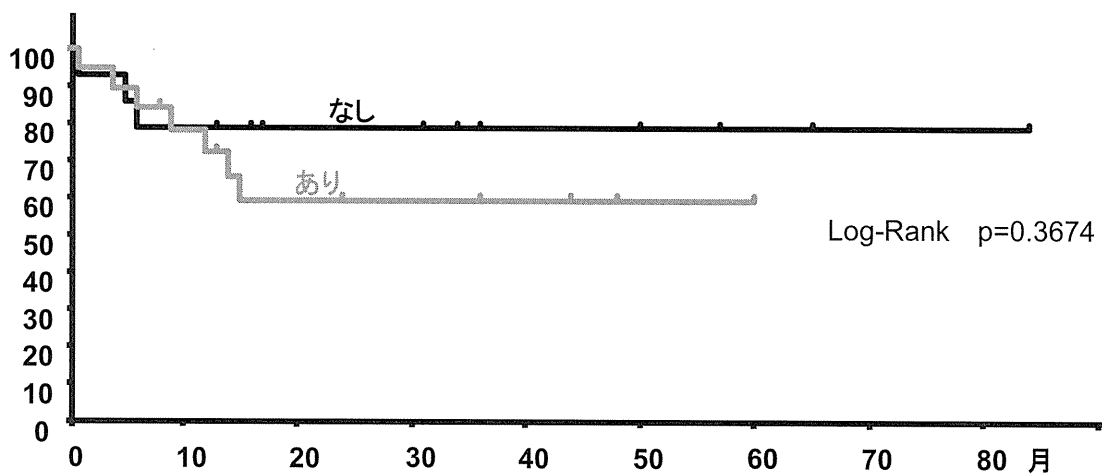
図2 治療法別の全生存曲線

MST: median survival time, NR: not reached



化学療法	N	failed	OS(2年)	MST
CODOX	6	2	66.7%	NR
hyperCVAD	22	6	71.6%	NR

図3 rituximab の使用の有無別の全生存曲線
MST: median survival time, NR: not reached



rituximab	N	failed	OS(2年)	MST
なし	14	3	78.6%	NR
あり	19	7	59.1%	NR

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
専門外来医長

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。2012 年には登録施設 13 施設において 28 例のエイズリンパ腫が診療を受けたことが分かっているが、本試験の組み入れ基準に合致する症例は 5 例にとどまった。その理由として適応外の組織型、特に Burkitt's 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、継続的な評価が必要と考えられる。

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、未だ確立されていない。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 年度より実施しており、今年度も

引き続き HAART 併用 R-CHOP 療法の多施設共同第 II 相試験を遂行すると共に、参加施設におけるエイズリンパ腫の診療実態調査を行った。

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 Rituximab 併用 CHOP 療法である。エイズリンパ腫の治療において、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、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。

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%²⁾、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%³⁻⁵⁾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。

当初、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 年間に追跡期間とした。

(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)。2012 年 1 月現在、C で述べる参加 13 施設中、7 施設で倫理委員会の承認を得ており、残る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

2012 年 1 月現在、参加施設は次の 13 施設である。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)、東京大学医科学研究所附属病院感染免疫内科 (藤井毅)、国立国際医療研究センター病院エイズ治療・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)、石川県立中央病院血液内科 (上田幹夫)、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) 内に設置されている。

2. 2011 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ものの、2011 年 12 月までに登録された症例は 6 例にとどまるため、エイズリンパ腫診療の実態調査を行った。

3. 2011 年のエイズリンパ腫診療実態調査

結果を表 1 に示す。エイズリンパ腫の診療件数自体も全体で 28 件と少なく、昨年に引き続き、Burkitt's Lymphoma が多いことが明らかとなった。組織学的に適応であるにも関わらず、本試験登録に至らなかった理由としては、救済治療等、治療歴があるというケースが 4 例と多かった。その他、除外理由として、年齢が適応外 (1 例)、Performance status が 4 である (1 例)、中枢神経系浸潤がある (2 例)、活動性の日和見疾患合併がある (1 例) といっ

た理由が挙げられた。

D. 考察

本試験への組み入れが今年度5例、2009年以來合計6例と伸びない理由として、①エイズリンパ腫の組織型が時代とともに変化している（DLBCLが減少してBurkitt's Lymphomaが増加傾向にある）こと、②Plasmablastic LymphomaやT cell Lymphoma、Hodgkin's Lymphomaといったこれまで比較的稀であった組織型が確認されるようになってきていること、③参加施設外で初期治療が行われるケースがみられるようになったこと、の3つが主に挙げられた。

本試験は、2012年3月をもって登録終了の予定であったが、上記の理由により症例登録が予想を大きく下回っていることから、本試験を継続するか否かは検討の余地があると考えられる。

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。

しかし、一方で、症例数の減少や組織型の変化、特にBurkitt's Lymphomaの急増により、本臨床試験の継続自体が難しくなっている。今後は、Burkitt's Lymphomaを対象にした臨床試験や、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後ろ向き研究等を行うなど、より現状に合った研究を実施したい。

F. 健康危機情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nishijima T, Komatsu H, Gatanaga H, Aoki T, Watanabe K, Kinai E, Honda H, Tanuma J, Yazaki H, Tsukada K, Honda M, Teruya K, Kikuchi Y, Oka S. Impact of small body weight

on tenofovir-associated renal dysfunction in HIV-infected patients: a retrospective cohort study of Japanese patients. *PLoS One* 6(7):e22661, 2011

- 2) Choi JY, Zhou J, Giles M, Broom J, Templeton DJ, Law MG, Chaiwarith R, Tanuma J; Asia-Pacific HIV Observational Database. Predictors and outcomes of HIV-infected antiretroviral-naive patients with discordant responses to combination antiretroviral treatment in Asian and Australian populations: results from APHOD. *J Acquir Immune Defic Syndr* 57(1):e13-15, 2011
- 3) Nakamura H, Teruya K, Takano M, Tsukada K, Tanuma J, Yazaki H, Honda H, Honda M, Gatanaga H, Kikuchi Y, Oka S. Clinical symptoms and courses of primary HIV-1 infection in recent years in Japan. *Intern Med* 50(2):95-101, 2011
- 4) 田沼順子、正木尚彦. HIV感染者におけるB型肝炎の重複感染に対する対応. *日本臨床* 69(4):529-534, 2011

学会発表

(国内学会)

- 1) 田沼順子、橋本亜希、濱田洋平、小林泰一郎、山内悠子、水島大輔、西島健、青木孝弘、渡辺恒二、木内英、本田元人、矢崎博久、塚田訓久、照屋勝治、瀧永博之、菊池嘉、岡慎一、萩原將太郎. 当院におけるエイズ関連非ホジキンリンパ腫の治療状況. 第25回日本エイズ学会学術集会、2011年11月30日-12月2日、東京

H. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

なし

表 1 臨床試験参加 13 施設で診療したエイズリンパ腫

	2010 年 n=25	2011 年 n=28
Primary CNS Lymphoma 以外	23	26
Non-Hodgkin Lymphoma		
Diffuse Large B cell Lymphoma	5	12
Burkitt's Lymphoma	8	8
Plasmablastic Lymphoma	3	3
Primary effusion lymphoma	0	1
Follicular Lymphoma	1	0
Anaplastic large cell lymphoma	0	1
NK/Tcell Lymphoma	2	0
Tcell Lymphoma	1	0
Angioimmunoblastic T-cell Lymphoma	0	1
その他：分類不能	1	0
Hodgkin's Lymphoma	2	0
Primary CNS Lymphoma	2	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

研究協力者 四本美保子 東京医大附属病院 臨床検査科 助教

研究要旨 難治性・再発性H I V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。7施設でIRB承認を得ており、8例の仮登録と5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A I D S指標疾患としての血液腫瘍の我が国における実態調査を行い、近年、HIV感染者における原発性中枢神経リンパ腫および非ホジキンリンパ腫以外の血液悪性腫瘍の増加が示された。また、HIV感染に関連して発症するホジキン病の実態が示された。

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において 2005 年より実施した難治性再発性 AIDS 関連リンパ腫に対する自己末梢血幹細胞移植を用いた治療法のパイロット研究では 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、AIDS 拠点病院および日本血液学会認定研修施設を対象にした全国調査にて HIV 感染に合併する血液疾患についての実態を明らかにした。

B. 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H I V関連悪性リンパ腫に対して、E S H A P 土リツキシマブあるいは ICE 土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 ウイルス量。

(倫理面への配慮) 本試験に関係する全ての研究者はヘルシンキ宣言 (2008 年ソウル改訂) および臨床研究に関する倫理指針 (平成 20 年 7 月 31 日全部改正) に従って本試験を実施する。患者登録に先立って、担当医は患者本人に施設の倫理委員会の承認が得られた説明文書により同意を得る。

2. HIV 関連血液悪性腫瘍についての全国調査

昨年度、非ホジキンリンパ腫以外の非 AIDS 指標疾患としての血液腫瘍について全国調査を実施した。本年度、調査結果の詳細解析を行い、特にホジキン病に関しては研究協力者である四本美保子氏とともに詳細解析を実施し、HIV 関連ホジキン病の実態を検討した。

対象：日本血液学会認定研修施設およびエイズ拠点病院

調査疾患：HIV 感染が先行あるいは同時に診断された急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、骨髄異形成症候群、多発性骨髄腫、ホジキン病などとする。

方法：調査は 2 段階で行い 1 次調査でスクリーニングを行った後に 2 次調査で詳細についての情報を得た。

解析：各疾患の発症頻度、発症背景、治療法、寛解率、生存期間について統計解析を行った。

(倫理面への配慮) 多施設共同の疫学研究であるため、患者個人情報保護の対策を十分に行う必要がある。そのため、疫学研究に関する倫理指針 (平成 19 年 8 月改正) に則り、個人情報

は連結不能な匿名化を行う。よって患者特定が可能になる固有の番号・符号、照合表は作成しない。本研究は、多施設の協力を得て、HIV 関連血液悪性腫瘍について調査するものである。解析結果は参加施設へ開示するが、個々の患者に対しては開示しない。また研究の成果は日本血液学会およびエイズ学会等、また学術雑誌に公表する。その際には、患者および個人名を匿名とし、

その他のプライバシーに関する事項すべてに対して最大限の配慮をする。

C. 研究結果

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

2012 年 2 月時点での IRB 承認施設は以下の 7 施設である。

国立病院機構 名古屋医療センター

国立病院機構 大阪医療センター

国立国際医療研究センター戸山病院

北海道大学病院

東京大学医科学研究所附属病院

国立病院機構九州医療センター

がん・感染症センター 都立駒込病院

症例登録の状況は、仮登録症例 8 例、本登録 5 例である。現時点では問題となる有害事象の報告はなく、今後症例の蓄積を図って行く。

2. HIV 関連血液悪性腫瘍についての全国調査

全国のエイズ拠点病院、日本血液学会認定研修施設、合計 923 施設 (重複 207 施設) に対して一次調査票を郵送した。また、医学中央雑誌を用いた検索により医学雑誌・学会等で報告された症例を抽出し、調査票未回収の症例がないか確認をおこなった。各症例に対して二次調査票を送付し回答を得た。

一次調査票は 511 施設から返信された (回収率 71.1%9、二次調査票は 21 施設から回答を得た。

1991 年から 2010 年までに 47 例の非 AIDS 指標血液悪性腫瘍がスクリーニングされた。

ホジキン病 19 例、AML13、ALL7、CML4、Multiple myeloma2、CLL1、MDS-RAEB1 であった。

疫学的検討を国連・WHO による AIDS レポートのデータに基づいて行った。過去 20 年間を通じた粗罹患率は、非 AIDS 指標血液腫瘍全体で 35.1/10 万、ホジキン病 14.2、急性白血病 14.9 であった。最近 10 年間では、非 AIDS 指標血液腫瘍全体で 54.6/10 万であり、1991 年からの 10 年間と比較して 4.7 倍に増加していた。

ホジキン病の詳細解析では、病理組織分類として混合細胞型 (MC 型) が最も頻度が高かった。初発時に骨髄浸潤を含む節外病変を伴うことが多く、症状も進行していることが多かった半面、治療は標準的な化学療法 +/- 放射線療法が

奏功していた。

D. 考察

1. 難治性・再発性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

初回治療不応性あるいは再発性の非 HIV 関連リンパ腫の予後は自己幹細胞移植を用いた大量化学療法により改善されている。HIV 関連悪性リンパ腫の再発例および初回治療不応例は、免疫不全に伴う易感染状態のため治療困難とされ、極めて予後不良であった。しかし、2003 年イタリアの Re らは難治性再発性 HIV 関連悪性リンパ腫に対して BEAM レジメンを移植前処置にもちいた自己末梢血幹細胞移植を行い Intent to treat の解析で 2 年生存約 40% を報告し、HIV 感染例でも自家移植をもちいた大量化学療法が可能であることを示した。その後、AIDS malignancy consortium 020 study では busulfan-cyclophosphamide を用いて 2 年生存 65%、EBMT では BEAM を用いて 3 年生存 61% をそれぞれ報告している。再発・難治性 HIV 関連悪性リンパ腫に対する自己末梢血幹細胞移植は、長期生存を可能にする有効な治療法として妥当と考えられつつある。

本研究で施行している移植レジメンでは本邦で入手困難な BCNU の代替として MCNU を用いた MEAM 療法を移植前処置に用いている。国立国際医療研究センターでは 2005 年より同療法を移植前処置に用いた難治性・再発性 HIV 関連リンパ腫に対する自己末梢血幹細胞移植を実施しているが、重篤な治療関連毒性を経験していない。本研究では既に 5 例の本登録があるが、現時点では重篤な治療関連毒性の報告はないため、本研究は継続可能と考えている。

HIV 関連リンパ腫の症例は、本邦ではまだ少なく、今後の症例蓄積が必要である。

2. HIV 関連血液悪性腫瘍についての全国調査
国連・WHO-AIDS レポートの基礎的疫学データに基づいた検討により、日本における HIV 関連非 AIDS 指標血液悪性腫瘍は、最近 10 年間で急増していることが示された。原因としてあげられる要因としては、

- 1) 強力な抗ウイルス療法の進歩により HIV 感染者の生存期間が延び、高齢者が増加した。

- 2) 抗ウイルス療法に用いられる薬剤による血液毒性。

- 3) HIV ウイルスそのものによる発がんの惹起。特に Tat, Nef, Vpr などのウイルス関連蛋白は、ゲノム不安定性を誘導することが報告されている。

などが挙げられる。

また、HIV 感染者において非ホジキン病のみならず、ホジキン病の発症が多いことが示された。進行期で発見されることが多く、臓器浸潤が顕著であることが特徴と考えられる。しかし、治療反応性は非 HIV 患者と同等と考えられ、標準的な治療を慎重に行うことが必要と思われる。

E. 結論

1. 難治性・再発性 HIV 関連悪性リンパ腫
本登録症例数は 5 例であり、予定登録数 18 例への到達のためには更なる症例の組み込みが必要である。現時点での重篤な有害事象の報告はない。

2. HIV 関連血液疾患

今後も HIV 関連血液悪性腫瘍の増加が予想されるため、適切な治療法の確立が必要である。

F. 健康危機情報

1. 難治性・再発性 HIV 関連悪性リンパ腫

現時点での予期せぬ有害事象報告はない。

2. HIV 関連血液疾患

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Goto H, Hagiwara S, Hirai R, Miyama T, Honda H, Tagashira A, Iizuka T, Mochizuki M, Teruya K, Kikuchi Y, Oka S, Miwa A.

Case of relapsed AIDS-related plasmablastic lymphoma treated with autologous stem cell transplantation and highly active antiretroviral therapy.

Rare Tumors. 2011 Mar 30;3(1):e11.

- 2) Hagiwara S, Mori T, Tuchiya H, Sato S, Higa M, Watahiki M, Hoshina M, Mochizuki T, Chiba T, Miwa A, Kawachi S.

Multidisciplinary nutritional support for autologous hematopoietic stem cell transplantation:

A cost-benefit analysis.

Nutrition 27:1112-1117 2011

2. 学会発表

(国際学会)

1) Hagiwara S, Yotsumoto M, Okada S.

Non-AIDS-defining hematological malignancies in HIV-infected patients: a nationwide epidemiologic study in Japan.

53rd ASH annual meeting and exposition, Dec 2011, San Diego

H. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む)
なし

エイズ関連リンパ腫の予後マーカーに関する研究

分担研究者 上平 朝子 国立病院機構大阪医療センター感染症内科 医長

研究要旨 目的：悪性リンパ腫の新規バイオマーカー開発のために。血清/血漿中の腫瘍特異的メチル化 DNA について検討を行った。方法：血清もしくは血漿から遊離 DNA を精製し、bisulphite 処理後に methylation specific PCR (MSP) を行った。結果：MGMT(nested)・DAPK・p14/p16 の4つの遺伝子の MSP の測定系が得られ、HIV 感染症+造血器腫瘍の症例の血漿においてメチル化 DNA が検出された。考察：今後はさらに症例数を増やして解析を追加する必要がある。

A. 研究目的

HIV 感染者の予後を決定する要因の一つとして悪性リンパ腫があげられる。しかし、悪性リンパ腫の診断は容易であるとは言いがたい。免疫能の低下した HIV 感染者では、複数の日和見疾患の併存が診断を難しくしているうえ、全身状態が悪い場合は脳腫瘍生検といった侵襲的な手技による診断も不可能となる。このような問題点を解決する一つの糸口として、血清/血漿や髄液中のバイオマーカーの開発があげられる。髄液中の EB ウイルスの証明が脳原発悪性リンパ腫の診断に有効であるが、非リンパ腫疾患において髄液に EB ウイルスが検出されることも決して稀ではない。従って、腫瘍特異的なバイオマーカーが必要である。我々は、バイオマーカーとして、IL-10 や可溶性 CD27、CD30 といったサイトカインに加え、腫瘍特異的メチル化 DNA や microRNA に注目した（詳細は総説を参照：Uehira et al. Diagnosis and Treatment of AIDS-Related Primary Central Nervous Lymphoma. J Blood Disord Transfus. in press）。

今年度は血清/血漿中の腫瘍特異的メチル化 DNA の検出について、予備実験を開始した。

B. 研究方法

C. メチル化の解析については以下のように行った。陰性コントロールとして、健常人の全血200 μ LからQIAamp DNA mini (QIAGEN) を用いてDNAを精製した。陽性コントロールはEpiScope Methylated Hela gDNA (TaKaRa) を用いた。MethylEasy Xceed Rapid DNA Bisulphite Modification Kit (TaKaRa) を用いてDNAのbisulphite処理を行った。0.03～300ngのDNAを1回のbisulphite処理に用いた。Bisulphite処理後20 μ Lで抽出を行い、そのうち4 μ Lを鋳型としてmethylation specific PCR (MSP) を行った。PCRのプライマーは過去の報告と同じプライマーを用いた。2.5%アガロースゲルに泳動後、Gel Red Nucleic Acid Gel で染色を行い、メチル化の有無の判定を行った。血清の解析については、血清400 μ Lから遊離DNAを精製し、50 μ Lで抽出した。そ

のうち20 μ Lをbisulphite処理に用いた。キャリアとしてsalmon sperm 500ngを使用した。

(倫理面への配慮)

調査当院の倫理審査を受け、承認された。個人が特定されないように、氏名・住所・生年月日・カルテ番号といった項目は調査項目から除外した。臨床情報の取り扱いについては注意を行った。

C. 研究結果

1) DAPK、p16、MGMT、GSTP1、SHP1、p14、CDH1、p73のMSPについて条件設定について検討した。最終的に血清/血漿の遊離DNAからメチル化DNAの検出を行うため、まず測定感度に注目した(図1)。DAPK、p16、p14においては0.6ng以上のDNAで、メチル化の検出が可能であった。一方、GSTP1やその他のもの(データは省略)は、6ng以上のDNAを必要とした。また、測定感度を上昇させるためにnested MSPも検討したが、偽陽性が多くでた上に、多くの遺伝子で感度の改善も見られなかった。しかし、MGMTのみnested MSPで安定した測定系がえられ、0.6ngから検出可能となった。以上により、MGMT (nested)・DAPK・p14・p16を測定対象とすることにした。次に、健常人の全血由来のDNA(6例)についてMSPを行ったが、全例非メチル化のみの検出であった(図2のA)。最後にHIV感染者を対象としてMSPを行った。悪性腫瘍を合併していないHIV感染者の血清/血漿(6例)、脳原発悪性リンパ腫の腫瘍組織(1例)、悪性リンパ腫症例の血清/血漿(2例)、造血器腫瘍症例の血漿(1例)について解析を行った。造血器腫瘍症例の血漿でMGMT、DAPK、p16のメチル化が検出された(図2)。

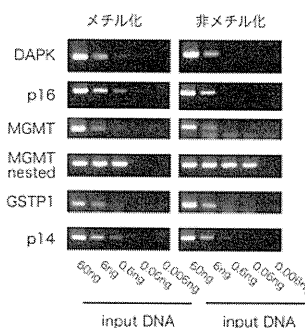


図1 各MSPの検出感度

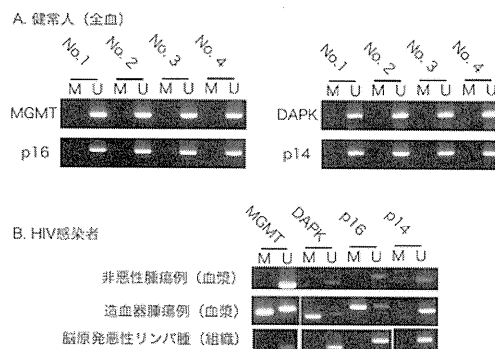


図2 臨床検体におけるMSP

2) 2002年4月から2011年11月まで、当院でHIV関連リンパ腫と診断された症例(脳原発を除く)は31例であった。2011年度は11月現在、DLBCLは3例、BLは3例で、BLが増加傾向を示していた(図3)。いずれも抗がん剤による化学療法が実施された。1例はDLBCLの再発例であったが、末梢血幹細胞移植を行い、完全寛解を得られている。

2002年4月から2011年9月現在、悪性腫瘍症例の総数は、エイズ関連悪性腫瘍が62例、非エイズ悪性腫瘍が35例であった(図4)。非エイズ悪性腫瘍では、肺癌の症例数が最も多く、次いで胃癌、肝臓癌であったが、各疾患の症例数は少数であった。全体では、悪性リンパ腫の症例数が最も多かった。

D. 考察

血清の遊離DNAにおけるメチル化の検出については、本年度は倫理審査を終了させ、予備実験を開始した。MGMT、DAPK、p16、p14の四つの遺伝子について測定系を決定した。健常人や悪性腫瘍の合併のないHIV感染者においては、全例非メチル化DNAしか検出されなかった。また、1例だけであるが、造血器腫瘍の症例で、血漿遊離DNA中に複数の腫瘍特異的なメチル化DNAを検出した。来年度はさらに検体数を増やし、どのくらいの悪性リンパ腫の症例において、血清/血漿中の腫瘍特異的メチル化DNAが検出されるかを解析し、さらにはmicroRNA等の新規のバイオマーカーの測定系の検証を行いたい。

本年度、BLの症例数が増加した。これは、昨年度に実施された病理検討会で、HIV関連のリンパ腫の病理診断では、細胞の形態だけでなく、免疫染色、遺伝子検索（c-myc, bcl-2, bcl-6）、EBVやHHV-8といったウイルスマーカーが診断に重要であることが示され、従来DLBCLとBLの鑑別が困難であった症例がBLと診断されたためと考えられる。この病理検討会でまとめられたフローチャートは、実際の症例の診断や治療に非常に有用であった。ただし、治療メニューの選択にあたっては、病理診断だけでなく、臨床所見や経過などを含めて、総合的な判断が必要であると考えられた。次年度も、引き続き症例の検討を行いたい。

E. 結論

血清/血漿中の遊離DNAにおける腫瘍特異的メチル化DNAの検出系の開発を行った。

HIV関連のリンパ腫症例の現状把握と病理組織診断に必要な項目の検討をおこなった。

F. 健康危機情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Watanabe D, Koizumi Y, Yajima K, Uehira T, Shirasaka T. Diagnosis and Treatment of AIDS-Related Primary Central Nervous Lymphoma. J Blood Disord Transfus. in press.

2. 学会発表

1) 上平朝子：エイズ関連悪性リンパ腫について。第54回日本感染症学会中日本地方会学術集会 第59回日本化学療法学会西日本支部総会「シンポジウム1」、奈良、2011年11月

2) 小泉祐介、廣田和之、米本仁史、坂東裕基、大寺博、矢嶋敬史郎、富成伸次郎、渡邊大、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨：当院における非エイズ指標悪性腫瘍の臨床的検討。第25回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2011年11月

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
3. その他

図.3 大阪医療センターにおける
年度別のHIV関連リンパ腫の発症数 (n=31)

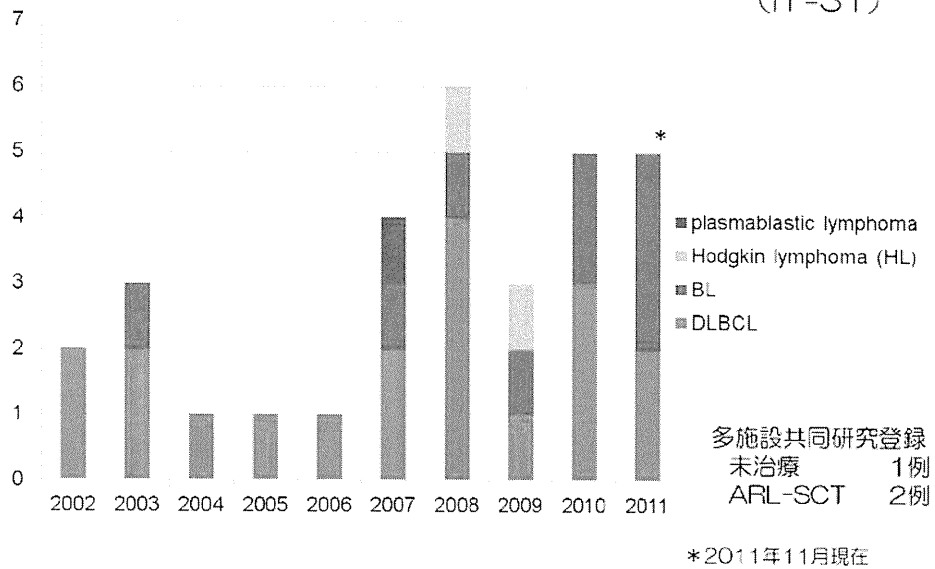
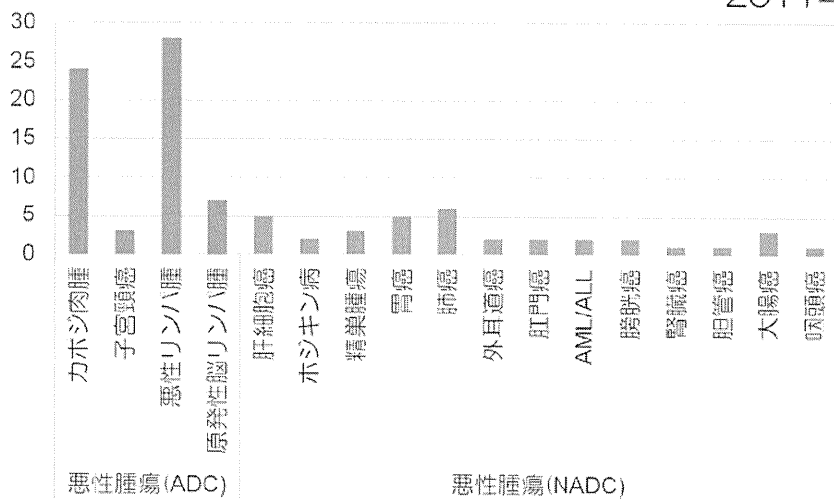


図.4 当院のAIDS関連悪性腫瘍と非AIDS悪性腫瘍

2011年9月



独立行政法人 国立病院機構 大阪医療センター

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 その2

分担研究者 照井 康仁 がん研究会癌化学療法センター臨床部 血液腫瘍担当部長

研究要旨 AIDS患者のリンパ腫発症を早期に発見することは、診断後の治療効果を大きく改善することが可能であると考えます。我々は平成22年度に、チロシンキナーゼ阻害剤 imatinib により誘導される HIV-suppressive modulator (Murabutide) 処理により CD8-depleted PBMNC で発現低下する遺伝子、TRIM68 を同定し、血清中抗 TRIM68 抗体検出 ELISA 法を確立した。本年度は、平成22年度に引き続き、各血液がん患者血清にて測定を施行した。その結果、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫の CD22 陽性症例では陰性および弱陽性症例と比較して有意に高い抗体価を示すことが判明した。

A. 研究目的

HAAT 治療によるエイズ患者の延命により、エイズ関連リンパ腫は、年々増加傾向にある。HIV 関連リンパ腫の治療の問題点は、標準療法が存在せず、治療抵抗性であり、抗がん剤治療によって免疫能がさらに低下する可能性がありリンパ腫治療が成功しても感染死のリスクが高くなることで、予後の改善がみられないことである。

この問題点を解決するためには、リンパ腫診断を早期の段階で行い、より早い段階で治療を開始すれば、免疫能低下も回避できる。さらに、R-CHOP 療法などのリンパ腫治療の免疫系への影響を解析し、免疫系の干渉のより少ない治療法を開発することも必要である。すなわち、早期診断法の確立、予後を延長する治療法の開発は急務な課題である。

我々は、いままで、CD5 陽性びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) の難治性、CD20 遺伝子変異が関与したリツキシマブ抵抗性、HCV 感染リンパ腫患者のリツキシマブ投与後の HCV-RNA 量増加と IgG レベル低下、可溶性 IL-2 受容体レベルの R-CHOP 療法施行後の

DLBCL の予後への影響、を報告してきた。

チロシンキナーゼ阻害剤イマチニブは EBV 関連リンパ腫に対するリツキシマブの抗腫瘍効果を減弱することが知られ、補体阻害系を可逆化し、補体依存性細胞障害作用を阻害することによってイマチニブはリツキシマブの抗腫瘍効果を減弱するが、NK 細胞への影響はないとされている。

このことより、イマチニブにより発現増強する遺伝子群の解析は意義があり、最近、我々はイマチニブ処理により誘導される TRIM68 遺伝子を同定し、血清中抗 TRIM68 抗体検出 ELISA 法を確立した。

B. 研究方法

平成22年度と同様に、TRIM68 遺伝子をクローニングし、無細胞系タンパク合成系ベクターに組み換え、TRIM68 タンパクを合成する。そのタンパクを 96 穴プレートに固相化し、同意取得した患者血清を添加する。96 穴プレートから血清を除去後、洗浄し、ヤギ抗ヒト抗体を添加しする。TMB/E 液による発色を OD450nm にて吸光度測定をした。

(倫理面への配慮)

ヒト由来試料（血清等）を用いた研究はがん研究会倫理委員会の承認を受け、規則に従い実施している。

1) 研究対象者に対する人権擁護上の配慮

研究に用いる血清等は、他の研究目的には使用しない。血清等は匿名処理を行うため、個人情報流出することはない。また、同意書に署名後も試料採取・使用までの期間に同意を撤回することを可能としている。

2) 研究方法による研究対象者に対する利益・不利益

本研究により、直接提供者が医学上の利益・不利益を得ることはない。

3) 危険性の排除

採血は、医師が問診した上で健康に問題ないと判断した場合に限り、検査技師が採血している。採血に伴う身体への危険性はありうるが、これは通常の診療行為を越えるものではない。一回の採取量は約 10ml であり、採血量は、本人の了解のもとに決定している。

4) インフォームドコンセントに係わる状況

血液採取に関しては、がん研究会有明病院のスタッフ（医師）が本研究の趣旨を説明し、血液提供の同意を得られた方のみ同意書に署名していただいている。この際、説明を行った医師名を明記し、同意書はがん研究会において厳重に保管している。

C. 研究結果

1) TRIM68 遺伝子の同定と特徴

TRIM68 は RING finger タンパク 137 で、RING finger ドメインを N 末端に有し、SS-56 ともいわれる。分子量 56kDa で主に細胞質、核膜周辺に局在する。多くの組織で発現しているが、特に脾臓や肝臓で強発現している。RING finger タンパクは ubiquitin あるいは sumo E3 リガーゼ活性を有するが、我々の解析で、ubiquitinE3 リガーゼであることが判明した。現在、さらに、その基質の探索と結合タンパクの解析を行っている。

2) 抗 TRIM68 抗体検出 ELISA 法の確立

無細胞系タンパク合成系ベクターに組み換え、TRIM68 タンパクを合成した。TRIM68 タンパクを 96 穴プレートに固相化し、既存の抗

TRIM68 抗体を各濃度で添加した。96 穴プレートから血清を除去後、洗浄し、ウサギ抗マウス抗体を添加しする。TMB/E 液による発色を OD450nm にて吸光度測定をし、検量線を作製した。

3) 各種血液がんにおける血清抗 TRIM68 抗体の測定

平成 22 年度は血液がん患者 254 名から血液を採取し、血清分離を行ったが、平成 23 年度は血液がん患者 587 名の血清を解析した。疾患の内訳は DLBCL 259 例、MALT 29 例、FL 123 例、MCL 16 例、BL 2 例、CLL/SLL 6 例、ALL 6 例、HL 35 例、AITL 6 例、MM 45 例、ALCL 5 例、NK/T 14 例、PTCL 11 例、ATLL 4 例、AML 17 例、MDS 7 例、PV 2 例であった。血清抗 TRIM68 抗体の正常人の吸光度平均値は 0.47 であったので、0.5 以上の割合を疾患別にみると、それぞれ、DLBCL 52%、MALT 62%、FL 37%、MCL 50%、BL 0%、CLL/SLL1 33%、AML 76%、HL 69%、AITL 50%、MM 47%、ALCL 80%、NK/T 43%、PTCL 56%、ALL33%、AML 76%、CML 50%、ATL 50%、MDS 71%、PV 0%であった。DLBCL では病期に関係なく平均値が同等であったが、抗 TRIM68 抗体 0.4 未満と 0.4 以上で層別化すると 0.4 以上で病期 III/IV の割合が高かった。さらに、DLBCL における免疫染色および細胞表面マーカーとの関係を解析すると CD22 陽性症例では陰性および弱陽性症例と比較して有意に高い抗体価を示すことが判明した。

D. 考察

血清抗 TRIM68 抗体は血液がんによく検出される可能性が高い。

リンパ系腫瘍に特異的であるとは限定できないが、DLBCL の解析から CD22 のファミリーである Siglec ファミリーを発現している腫瘍に関連している可能性がある。

今回の解析では、白血球数、ヘモグロビン値、血小板数、LDH、sIL-2R、 β 2MG とは相関しないが、CD22 の発現は血清 β 2MG 値と相関しており、抗 TRIM68 抗体値と CD22 の発現、血清 β 2MG 値との関係が示唆される。さらなる解析が必要であると思われた。

E. 結論

TRIM68 の同定により、CD22 などの Siglec ファミリーを発現した腫瘍において血清抗 TRIM68 抗体の検出が早期診断に応用できる可能性が示唆された。HIV 関連リンパ腫における Siglec