

the CR + PR rate including 1 BSC patient and 1 patient treated with chemotherapy and radiotherapy was 65%, and the 3-year survival rate was 64%, showing a markedly favorable outcome. A favorable PS (MST: 48 months in the ECOG PS0-2 group vs. 2 months in the PS3-4 group) and a  $\geq 30$ -Gy radiation dose (MST: 60 months vs. 2 months in cases irradiated at  $< 30$  Gy) were favorable prognostic factors. The age and CD4 count were considered to be prognosis-determining factors in previous reports, but these showed no influence.

A standard treatment for non-AIDS-related PCNSL, high-dose methotrexate (MTX) therapy, has also been investigated in AIDS-related PCNSL patients [85]. In a non-controlled study involving 15 patients, MTX (3 g/m<sup>2</sup>) was administered every 14 days for a maximum of 6 cycles. The response rate was 47% and the overall MST was 290 days, but when limited to 10 histologically diagnosed cases, the MST was 73 days. In addition, HAART, including a protease inhibitor, was performed in 5 of 7 patients who responded to treatment, and all these patients survived. These findings suggested that HAART with stronger anti-HIV activity further increased the response rate to MTX therapy; however, there has been no follow-up study. Therefore, judgment of this treatment should be reserved. Chemotherapy, including multidrug therapy with other drugs, had only been reported occasionally until the early 1990s, and many cases showed failure.

Overall, the combination of HAART and irradiation improved the outcome, but attention should also be paid to the presence of case reports in which HAART alone achieved CR of AIDS-related PCNSL [86] and the problem of leukoencephalopathy induced by whole-brain irradiation [8]. It may be difficult to arrive at a conclusion regarding the therapeutic effects of combinations of HAART + chemotherapy and HAART + chemotherapy + radiotherapy because the number of PCNSL patients has markedly decreased with the advancement of HAART.

## Conclusion

This review described the latest information concerning the diagnosis, treatment, and biomarkers of PCNSL. Since the PPV of EBV-DNA detected in the CSF using PCR is not so high, the development of other biomarkers is expected. B-cell-related cytokines, tumor-specific DNA methylation, and miRNAs are also closely associated with the pathology of PCNSL and are expected to serve as new biomarkers. The combination of HAART and radiation improved the outcome of AIDS-related PCNSL, but the optimum combination of HAART, radiotherapy, and chemotherapy has not been clarified and remains to be investigated.

## Acknowledgments

This work was supported by Grants-in-Aid for AIDS research to TU from the Ministry of Health, Labor, and Welfare of Japan (No. H23-AIDS-I-002).

## References

1. Hochberg FH, Miller DC (1988) Primary central nervous system lymphoma. *J Neurosurg* 68: 835-853.
2. Besson C, Goubar A, Gabarre J, Rozenbaum W, Pialoux G, et al. (2001) Changes in AIDS-related lymphoma since the era of highly active antiretroviral therapy. *Blood* 98: 2339-2344.
3. Kirk O, Pedersen C, Cozzi-Lepri A, Antunes F, Miller V, et al. (2001) Non-Hodgkin lymphoma in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *Blood* 98: 3406-3412.
4. Pulido JS, Vierkant RA, Olson JE, Abrey L, Schiff D, et al. (2009) Racial differences in primary central nervous system lymphoma incidence and survival rates. *Neuro-oncology* 11: 318-322.
5. Freeman CR, Shustik C, Brisson ML, Meagher-Villemure K, Dylewski I (1986)

- Primary malignant lymphoma of the central nervous system. *Cancer* 58: 1106-1111.
6. Hoffmann C, Tabrizian S, Wolf E, Eggers C, Stoehr A, et al. (2001) Survival of AIDS patients with primary central nervous system lymphoma is dramatically improved by HAART-induced immune recovery. *AIDS* 15: 2119-2127.
7. Newell ME, Hoy JF, Cooper SG, DeGraaff B, Grulich AE, et al. (2004) Human immunodeficiency virus-related primary central nervous system lymphoma: factors influencing survival in 111 patients. *Cancer* 100: 2627-2636.
8. Nagai H, Odawara T, Ajisawa A, Tanuma J, Hagiwara S, et al. (2010) Whole brain radiation alone produces favourable outcomes for AIDS-related primary central nervous system lymphoma in the HAART era. *Eur J Haematol* 84: 499-505.
9. Diamond C, Taylor TH, Aboumrad T, Anton-Culver H (2006) Changes in acquired immunodeficiency syndrome-related non-Hodgkin lymphoma in the era of highly active antiretroviral therapy: incidence, presentation, treatment, and survival. *Cancer* 106: 128-135.
10. Ammassari A, Cingolani A, Pezzotti P, De Luca DA, Murri R, et al. (2000) AIDS-related focal brain lesions in the era of highly active antiretroviral therapy. *Neurology* 55: 1194-1200.
11. Wolf T, Brodt HR, Fichtlscherer S, Mantzsch K, Hoelzer D, et al. (2005) 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* 46: 207-215.
12. Bower M, Powles T, Nelson M, Mandalia S, Gazzard B, et al. (2006) Highly active antiretroviral therapy and human immunodeficiency virus-associated primary cerebral lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 98: 1088-1091.
13. Haldorsen IS, Krakenes J, Goplen AK, Dunlop O, Mella O, et al. (2008) AIDS-related primary central nervous system lymphoma: a Norwegian national survey 1989-2003. *BMC Cancer* 8: 225.
14. Cinque P, Cingolani A, Bossolasco S, Antinori A (2004) Positive predictive value of Epstein-Barr virus DNA detection in HIV-related primary central nervous system lymphoma. *Clin Infect Dis* 39: 1396-1397; author reply 1397-1398.
15. Forsyth PA, DeAngelis LM (1996) Biology and management of AIDS-associated primary CNS lymphomas. *Hematol Oncol Clin North Am* 10: 1125-1134.
16. Gray F, Gherardi R, Scaravilli F (1988) The neuropathology of the acquired immune deficiency syndrome (AIDS). A review. *Brain* 111: 245-266.
17. Pluda JM, Venzon DJ, Tosato G, Lietzau J, Wyvill K, et al. (1993) Parameters affecting the development of non-Hodgkin's lymphoma in patients with severe human immunodeficiency virus infection receiving antiretroviral therapy. *J Clin Oncol* 11: 1099-1107.
18. Raez LE, Patel P, Feun L, Restrepo A, Raub WA Jr, et al. (1998) 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* 9: 199-208.
19. Johnson BA, Fram EK, Johnson PC, Jacobowitz R (1997) The variable MR appearance of primary lymphoma of the central nervous system: comparison with histopathologic features. *AJNR Am J Neuroradiol* 18: 563-572.
20. Thurnher MM, Rieger A, Kleibl-Popov C, Settnik U, Henk C, et al. (2001) Primary central nervous system lymphoma in AIDS: a wider spectrum of CT and MRI findings. *Neuroradiology* 43: 29-35.
21. Goldstein JD, Dickson DW, Moser FG, Hirschfeld AD, Freeman K, et al. (1991) Primary central nervous system lymphoma in acquired immune deficiency syndrome. A clinical and pathologic study with results of treatment with radiation. *Cancer* 67: 2756-2765.
22. Slone HW, Blake JJ, Shah R, Guttikonda S, Bourekas EC (2005) CT and MRI findings of intracranial lymphoma. *AJR Am J Roentgenol* 184: 1679-1685.
23. Mohile NA, Deangelis LM, Abrey LE (2008) The utility of body FDG PET in staging primary central nervous system lymphoma. *Neuro Oncol* 10: 223-228.
24. Schoder H, Noy A, Gonen M, Weng L, Green D, et al. (2005) Intensity of 18fluorodeoxyglucose uptake in positron emission tomography distinguishes between indolent and aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 23: 4643-4651.
25. Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, Van Steenweghen S, Thomas J, et al. (2001) Prognostic value of positron emission tomography (PET) with fluorine-18 fluorodeoxyglucose ([<sup>18</sup>F]FDG) after first-line chemotherapy in non-Hodgkin's

- lymphoma: is [18F]FDG-PET a valid alternative to conventional diagnostic methods? *J Clin Oncol* 19: 414-419.
26. So YT, Beckstead JH, Davis RL (1986) Primary central nervous system lymphoma in acquired immune deficiency syndrome: a clinical and pathological study. *Ann Neurol* 20: 566-572.
  27. Camilleri-Broet S, Davi F, Feuillard J, Seilhean D, Michiels JF, et al. (1997) AIDS-related primary brain lymphomas: histopathologic and immunohistochemical study of 51 cases. The French Study Group for HIV-Associated Tumors. *Hum Pathol* 28: 367-374.
  28. Larocca LM, Capello D, Rinelli A, Nori S, Antinori A, et al. (1998) 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* 92: 1011-1019.
  29. MacMahon EM, Glass JD, Hayward SD, Mann RB, Becker PS, et al. (1991) Epstein-Barr virus in AIDS-related primary central nervous system lymphoma. *Lancet* 338: 969-973.
  30. Cinque P, Brytting M, Vago L, Castagna A, Parravicini C, et al. (1993) Epstein-Barr virus DNA in cerebrospinal fluid from patients with AIDS-related primary lymphoma of the central nervous system. *Lancet* 342: 398-401.
  31. Arribas JR, Clifford DB, Fichtenbaum CJ, Roberts RL, Powderly WG, et al. (1995) Detection of Epstein-Barr virus DNA in cerebrospinal fluid for diagnosis of AIDS-related central nervous system lymphoma. *J Clin Microbiol* 33: 1580-1583.
  32. De Luca A, Antinori A, Cingolani A, Larocca LM, Linzalone A, et al. (1995) Evaluation of cerebrospinal fluid EBV-DNA and IL-10 as markers for in vivo diagnosis of AIDS-related primary central nervous system lymphoma. *Br J Haematol* 90: 844-849.
  33. Cinque P, Vago L, Dahl H, Brytting M, Terreni MR, et al. (1996) Polymerase chain reaction on cerebrospinal fluid for diagnosis of virus-associated opportunistic diseases of the central nervous system in HIV-infected patients. *AIDS* 10: 951-958.
  34. Brink NS, Sharvell Y, Howard MR, Fox JD, Harrison MJ, et al. (1998) Detection of Epstein-Barr virus and Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus DNA in CSF from persons infected with HIV who had neurological disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 65: 191-195.
  35. Tachikawa N, Goto M, Hoshino Y, Gatanaga H, Yasuoka A, et al. (1999) Detection of *Toxoplasma gondii*, Epstein-Barr virus, and JC virus DNAs in the cerebrospinal fluid in acquired immunodeficiency syndrome patients with focal central nervous system complications. *Intern Med* 38: 556-562.
  36. Hirsch HH, Meylan PR, Zimmerli W, Iten A, Battegay M, et al. (1998) HIV-1-infected patients with focal neurologic signs: diagnostic role of PCR for *Toxoplasma gondii*, Epstein-Barr virus, and JC virus. *Clin Microbiol Infect* 4: 577-584.
  37. Rojanawiwat A, Miura T, Thaisri H, Pathipvanich P, Umnajsirisuk S, et al. (2005) Frequent detection of Epstein-Barr Virus and cytomegalovirus but not JC virus DNA in cerebrospinal fluid samples from human immunodeficiency virus-infected patients in northern Thailand. *J Clin Microbiol* 43: 3484-3486.
  38. Ivers LC, Kim AY, Sax PE (2004) Predictive value of polymerase chain reaction of cerebrospinal fluid for detection of Epstein-Barr virus to establish the diagnosis of HIV-related primary central nervous system lymphoma. *Clin Infect Dis* 38: 1629-1632.
  39. Sundén B, Larsson M, Falkeborn T, Paues J, Forsum U, et al. (2011) Real-time PCR detection of Human Herpesvirus 1-5 in patients lacking clinical signs of a viral CNS infection. *BMC Infect Dis* 11: 220.
  40. Uehira T (2008) HAART and NeuroAIDS (in Japanese). The 22nd annual conference of The Japanese Society for AIDS Research.
  41. Polilli E, Sozio F, Mazzotta E, Consorte A, Di Masi F, et al. (2010) Rapidly progressive and fatal EBV-related encephalitis in a patient with advanced HIV-1 infection at presentation: a case report and review of the literature. *New Microbiol* 33: 275-280.
  42. Albany C, Pseudos G, Balderacchi J, Sharp VL (2011) Epstein-Barr virus myelitis and Castleman's disease in a patient with acquired immune deficiency syndrome: a case report. *J Med Case Reports* 5: 209.
  43. Corcoran C, Rebe K, van der Plas H, Myer L, Hardie DR (2008) The predictive value of cerebrospinal fluid Epstein-Barr viral load as a marker of primary central nervous system lymphoma in HIV-infected persons. *J Clin Virol* 42: 433-436.
  44. Watanabe D, Uehira T, Yonemoto H, Bando H, Ogawa Y, et al. (2010) Sustained high levels of serum interferon-gamma during HIV-1 infection: a specific trend different from other cytokines. *Viral Immunol* 23: 619-625.
  45. Regidor DL, Detels R, Breen EC, Widney DP, Jacobson LP, et al. (2011) Effect of highly active antiretroviral therapy on biomarkers of B-lymphocyte activation and inflammation. *AIDS* 25: 303-314.
  46. Ambinder RF, Bhatia K, Martinez-Maza O, Mitsuyasu R (2010) Cancer biomarkers in HIV patients. *Curr Opin HIV AIDS* 5: 531-537.
  47. Purdue MP, Lan Q, Bagni R, Hocking WG, Baris D, et al. (2011) Prediagnostic serum levels of cytokines and other immune markers and risk of non-hodgkin lymphoma. *Cancer Res* 71: 4898-4907.
  48. Breen EC, Hussain SK, Magpantay L, Jacobson LP, Detels R, et al. (2011) B-cell stimulatory cytokines and markers of immune activation are elevated several years prior to the diagnosis of systemic AIDS-associated non-Hodgkin B-cell lymphoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 20: 1303-1314.
  49. Wong HL, Breen EC, Pfeiffer RM, Aissani B, Martinson JJ, et al. (2010) Cytokine signaling pathway polymorphisms and AIDS-related non-Hodgkin lymphoma risk in the multicenter AIDS cohort study. *AIDS* 24: 1025-1033.
  50. Breen EC, Boscardin WJ, Detels R, Jacobson LP, Smith MW, et al. (2003) Non-Hodgkin's B cell lymphoma in persons with acquired immunodeficiency syndrome is associated with increased serum levels of IL10, or the IL10 promoter -592 C/C genotype. *Clin Immunol* 109: 119-129.
  51. Whitcup SM, Stark-Vancs V, Wittes RE, Solomon D, Podgor MJ, et al. (1997) Association of interleukin 10 in the vitreous and cerebrospinal fluid and primary central nervous system lymphoma. *Arch Ophthalmol* 115: 1157-1160.
  52. Fischer L, Korfel A, Pfeiffer S, Kiewe P, Volk HD, et al. (2009) CXCL13 and CXCL12 in central nervous system lymphoma patients. *Clin Cancer Res* 15: 5968-5973.
  53. Murase S, Saio M, Andoh H, Takenaka K, Shinoda J, et al. (2000) Diagnostic utility of CSF soluble CD27 for primary central nervous system lymphoma in immunocompetent patients. *Neuro Res* 22: 434-442.
  54. Gallo P, Sivieri S, Rinaldi L, Yan XB, Lolli F, et al. (1994) Intrathecal synthesis of interleukin-10 (IL-10) in viral and inflammatory diseases of the central nervous system. *J Neurol Sci* 126: 49-53.
  55. Cobbers JM, Wolter M, Reifemberger J, Ring GU, Jessen F, et al. (1998) Frequent inactivation of CDKN2A and rare mutation of TP53 in PCNSL. *Brain Pathol* 8: 263-276.
  56. Nakamura M, Sakaki T, Hashimoto H, Nakase H, Ishida E, et al. (2001) Frequent alterations of the p14(ARF) and p16(INK4a) genes in primary central nervous system lymphomas. *Cancer Res* 61: 6335-6339.
  57. Gonzalez-Gomez P, Bello MJ, Arjona D, Alonso ME, Lomas J, et al. (2003) CpG island methylation of tumor-related genes in three primary central nervous system lymphomas in immunocompetent patients. *Cancer Genet Cytogenet* 142: 21-24.
  58. Ferreri AJ, Dell'Oro S, Capello D, Ponzoni M, Iuzzolino P, et al. (2004) Aberrant methylation in the promoter region of the reduced folate carrier gene is a potential mechanism of resistance to methotrexate in primary central nervous system lymphomas. *Br J Haematol* 126: 657-664.
  59. Zhang SJ, Endo S, Saito T, Kouno M, Kuroiwa T, et al. (2005) Primary malignant lymphoma of the brain: frequent abnormalities and inactivation of p14 tumor suppressor gene. *Cancer Sci* 96: 38-41.
  60. Nakamura M, Ishida E, Shimada K, Nakase H, Sakaki T, et al. (2006) Defective expression of HRK is associated with promoter methylation in primary central nervous system lymphomas. *Oncology* 70: 212-221.
  61. Schwindt H, Vater I, Kreuz M, Montesinos-Rongen M, Brunn A, et al. (2009) Chromosomal imbalances and partial uniparental disomies in primary central nervous system lymphoma. *Leukemia* 23: 1875-1884.
  62. Makino K, Nakamura H, Hide TI, Kuratsu JI (2012) Salvage treatment with temozolomide in refractory or relapsed primary central nervous system lymphoma and assessment of the MGMT status. *J Neurooncol* 106: 155-160.
  63. Chu LC, Eberhart CG, Grossman SA, Herman JG (2006) Epigenetic silencing of multiple genes in primary CNS lymphoma. *Int J Cancer* 119: 2487-2491.
  64. Herman JG (2004) Circulating methylated DNA. *Ann N Y Acad Sci* 1022: 33-39.

65. Belinsky SA, Nikula KJ, Palmisano WA, Michels R, Saccomanno G, et al. (1998) Aberrant methylation of p16(INK4a) is an early event in lung cancer and a potential biomarker for early diagnosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95: 11891-11896.
66. Hoque MO, Topaloglu O, Begum S, Henrique R, Rosenbaum E, et al. (2005) Quantitative methylation-specific polymerase chain reaction gene patterns in urine sediment distinguish prostate cancer patients from control subjects. *J Clin Oncol* 23: 6569-6575.
67. Lavon I, Refael M, Zelikovitch B, Shalom E, Siegal T (2010) Serum DNA can define tumor-specific genetic and epigenetic markers in gliomas of various grades. *Neuro Oncol* 12: 173-180.
68. Liu BL, Cheng JX, Zhang W, Zhang X, Wang R, et al. (2010) Quantitative detection of multiple gene promoter hypermethylation in tumor tissue, serum, and cerebrospinal fluid predicts prognosis of malignant gliomas. *Neuro Oncol* 12: 540-548.
69. Weaver KD, Grossman SA, Herman JG (2006) Methylated tumor-specific DNA as a plasma biomarker in patients with glioma. *Cancer Invest* 24: 35-40.
70. Esteller M, Gaidano G, Goodman SN, Zagonel V, Capello D, et al. (2002) Hypermethylation of the DNA repair gene O(6)-methylguanine DNA methyltransferase and survival of patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 94: 26-32.
71. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, Ma C, Lossos IS, et al. (2000) Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature* 403: 503-511.
72. Rosenwald A, Wright G, Chan WC, Connors JM, Campo E, et al. (2002) The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 346: 1937-1947.
73. Shaknovich R, Geng H, Johnson NA, Tsikitas L, Cerchiotti L, et al. (2010) DNA methylation signatures define molecular subtypes of diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 116: e81-89.
74. Richter J, Ammerpohl O, Martin-Subero JI, Montesinos-Rongen M, Bibikova M, et al. (2009) Array-based DNA methylation profiling of primary lymphomas of the central nervous system. *BMC Cancer* 9: 455.
75. Capello D, Scandurra M, Poretti G, Rancoita PM, Mian M, et al. (2010) Genome wide DNA-profiling of HIV-related B-cell lymphomas. *Br J Haematol* 148: 245-255.
76. Rossi D, Gaidano G, Ghoghini A, Deambrogi C, Franceschetti S, et al. (2003) Frequent aberrant promoter hypermethylation of O6-methylguanine-DNA methyltransferase and death-associated protein kinase genes in immunodeficiency-related lymphomas. *Br J Haematol* 123: 475-478.
77. Calin GA, Croce CM (2006) MicroRNA signatures in human cancers. *Nat Rev Cancer* 6: 857-866.
78. Thapa DR, Li X, Jamieson BD, Martinez-Maza O (2011) Overexpression of microRNAs from the miR-17-92 paralog clusters in AIDS-related non-Hodgkin's lymphomas. *PLoS One* 6: e20781.
79. Baraniskin A, Kuhnhen J, Schlegel U, Chan A, Deckert M, et al. (2011) Identification of microRNAs in the cerebrospinal fluid as marker for primary diffuse large B-cell lymphoma of the central nervous system. *Blood* 117: 3140-3146.
80. Illerhaus G, Batchelor T (2011) PCNSL: biomarker better than biopsy? *Blood* 117: 2987-2989.
81. Fine HA, Mayer RJ (1993) Primary central nervous system lymphoma. *Ann Intern Med* 119: 1093-1104.
82. Formenti SC, Gill PS, Lean E, Rarick M, Meyer PR, et al. (1989) Primary central nervous system lymphoma in AIDS. Results of radiation therapy. *Cancer* 63: 1101-1107.
83. Baumgartner JE, Rachlin JR, Beckstead JH, Meeker TC, Levy RM, et al. (1990) Primary central nervous system lymphomas: natural history and response to radiation therapy in 55 patients with acquired immunodeficiency syndrome. *J Neurosurg* 73: 206-211.
84. Skiest DJ, Crosby C (2003) Survival is prolonged by highly active antiretroviral therapy in AIDS patients with primary central nervous system lymphoma. *AIDS* 17: 1787-1793.
85. Jacomet C, Girard PM, Lebrette MG, Farese VL, Monfort L, et al. (1997) Intravenous methotrexate for primary central nervous system non-Hodgkin's lymphoma in AIDS. *AIDS* 11: 1725-1730.
86. Aboulafia DM, Puswell AL (2007) 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* 21: 900-907.

This article was originally published in a special issue, *Hematologic Oncology: Diagnosis & Therapeutics* handled by Editor(s). Dr. Ulrich Mahlknecht, Saarland University, Germany

## Submit your next manuscript and get advantages of OMICS Group submissions

### Unique features:

- User friendly/feasible website-translation of your paper to 50 world's leading languages
- Audio Version of published paper
- Digital articles to share and explore

### Special features:

- 200 Open Access Journals
- 15,000 editorial team
- 21 days rapid review process
- Quality and quick editorial, review and publication processing
- Indexing at PubMed (partial), Scopus, DOAJ, EBSCO, Index Copernicus and Google Scholar etc
- Sharing Option: Social Networking Enabled
- Authors, Reviewers and Editors rewarded with online Scientific Credits
- Better discount for your subsequent articles

Submit your manuscript at: <http://www.omicsonline.org/submit>

特集

血液腫瘍診療と感染症—現状と対策

# AIDS関連悪性リンパ腫の現状と その治療戦略\*

後藤 裕樹\*\*  
岡田 誠治\*\*

**Key Words** : AIDS, highly active anti-retroviral therapy (HAART), malignant lymphoma, Epstein-Barr virus (EBV)

## 非Hodgkinリンパ腫

### はじめに

抗HIV-1薬の開発と多剤併用療法 (highly active anti-retroviral therapy ; HAART) の普及により, HIV-1感染者の予後は劇的に改善を認めている. 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, AIDS関連悪性リンパ腫 (AIDS-related malignant lymphoma ; AIDSリンパ腫) は, HIV-1感染者の長期予後を脅かす問題として注目されている. HIV-1感染者数の増加に伴い, わが国においても, 血液・腫瘍内科医が日常診療で遭遇する可能性が高いため, その理解と対策が重要である.

非Hodgkinリンパ腫 (non-Hodgkin lymphoma ; NHL) は, AIDS指標悪性疾患で最も多く, HAART導入後, AIDS患者の死因の主なものの一つとなっている. WHO分類第4版において, AIDSリンパ腫は大きく3つのカテゴリーに分けられている<sup>1)</sup> (表1). ほとんどがB細胞性リンパ腫であり, diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) が最も多く (約60%), 次いで, Burkittリンパ腫が多い (約30%). また, 頻度は少ないがAIDSに特異的なリンパ腫が存在する.

AIDSリンパ腫では, 非AIDS例に比べて, 発熱, 夜間盗汗, 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, 肺などの節外臓器に高頻度に発生する<sup>2)</sup> (表2). 特にEBV感染例では, 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/ $\mu$ l), ②病期: III or IV, ③年

表1 AIDS関連悪性リンパ腫のWHO分類

Lymphomas also occurring in immunocompetent patients	Lymphomas occurring more specifically in HIV-positive patients	Lymphomas occurring in other immunodeficient states
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Burkitt lymphoma</li> <li>・ Diffuse large B-cell lymphoma</li> <li>・ Others</li> <li>  MALT lymphoma</li> <li>  Peripheral T/NK cell lymphoma</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Primary effusion lymphoma</li> <li>・ Plasmablastic lymphoma</li> <li>・ Lymphomas arising in HHV8-associated Castleman disease</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Polymorphic B-cell lymphoma (PTLD-like)</li> </ul>

(文献<sup>1)</sup>より引用)

\* Management of AIDS-related malignant lymphoma.

\*\* Hiroki GOTO, M.D. & Seiji OKADA, M.D., Ph.D.: 熊本大学エイズ学研究センター [〒860-0811 熊本市本荘2-2-1]; Division of Hematopoiesis, Center for AIDS Research, Kumamoto University, Kumamoto 860-0811, JAPAN

表2 AIDS関連悪性リンパ腫の特徴

- ・ HIV-1感染者の5～20%に合併する
- ・ Aggressive lymphomaが大部分を占める
- ・ 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・消化管・骨髄など)
- ・ 組織の炎症を伴い、しばしば病理診断が困難となる
- ・ HIV-1感染と日和見感染症のコントロールが重要となる
- ・ HAARTなしでリンパ腫を治療すると、HIV-1感染が悪化することがある

表3 AIDS関連非Hodgkinリンパ腫に対するrituximabを併用した化学療法施行例

Reference	Regimen	Patients(n)	CR(%)	2-year OS(%)
Kaplan et al. 2005 <sup>4)</sup>	R-CHOP	99	58	55
Spina et al. 2005 <sup>5)</sup>	R-CDE	74	70	64
Boue et al. 2006 <sup>6)</sup>	R-CHOP	61	77	75
Ribera et al. 2008 <sup>7)</sup>	R-CHOP	81	69	56
Sparano et al. 2010 <sup>8)</sup>	R-EPOCH	51	73	63

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>3)</sup>。

## 1. 化学療法

### (1) 初回化学療法

HAART導入以前は、AIDSリンパ腫に対しての標準的化学療法は合併症の頻度が高かったため、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、完全寛解率も低く、満足のいく治療成績は得られていなかった。HAART普及後、AIDSリンパ腫の治療成績、特にDLBCLの治療成績は劇的に改善し、CHOP療法での完全寛解率は、45～65%となっている<sup>3)</sup>。

### (2) Rituximabの有効性

抗CD20モノクローナル抗体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を併用した化学療法は、B細胞性リンパ腫の標準的治療となっている。AIDSリンパ腫においても、臨床試験でrituximabが使用され、その効果が期待されてきた<sup>4)～8)</sup>(表3)。Kaplanらは、CHOP療法とR-CHOP療法を比較した臨床試験において、奏効率・生存率には差は認めず、rituximab併用群ではCD4<50/ $\mu$ lでの感染症死の増加を報告した<sup>4)</sup>。一方、Boueらは、R-CHOP療法がCHOP療法に比べて、重篤な感染症リスクの増加はなく、完全寛解率も77%と良好な成績であったと報告した<sup>6)</sup>。

Sparanoらは、rituximabとEPOCHの同時投与群とEPOCH施行後のrituximab投与群を比較した臨床試験を行い、同時投与群で73%と有意に高い完全寛解率を認め、2つの群で治療関連死は同等であったと報告した<sup>8)</sup>。AIDSリンパ腫においても、CD20陽性B細胞性リンパ腫では、rituximabによる治療効果が期待されるが、CD4が低い場合のrituximab投与に際しては重篤な感染症の合併に注意を要する。

### (3) 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>9)</sup>。そのため、初診時の頭部CT・MRI、髄液検査は重要である。また、中枢神経浸潤例のほぼ100%にEBV感染が認められたとする報告があり、PCRによる髄液中のEBV-DNA検査は有用である<sup>10)</sup>。Burkittリンパ腫、骨髄浸潤例、傍脊椎・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が多いため、特に注意が必要である。AIDSリンパ腫では、化学療法前の予防的髄注(MTX, Ara-C, PSL)が望ましい。中枢神経浸潤を認めた症例では、全脳照射、MTX大量療法、頻回の髄注が治療選択肢として考慮される。

### (4) 日和見感染症の予防

ニューモシスチス肺炎(PCP)予防にST合剤、带状疱疹予防にacyclovir、真菌感染症予防に抗真菌剤(fluconazole)、細菌感染症予防にG-CSFと抗菌

表4 AIDS関連悪性リンパ腫に対する自家造血幹細胞移植施行例

Reference	Patients (n)	Disease status before ASCT (n)	CD34 <sup>+</sup> cells collected ( $\times 10^6$ /kg), median	Days to engraftment (n)	NRM (%) at 1st year	Outcome (%)
Gabarre et al. 2004 <sup>11)</sup>	14 NHL(8) HL(6)	CRI : 0 Chemo-S : 11 refractory : 3	5.80	Neutrophil : 12 Platelet : 11	0	EFS : 20 OS : 30 at 36 mo
Krishnan et al. 2005 <sup>12)</sup>	20 NHL(18) HL(2)	CRI : 4 Chemo-S : 16 refractory : 0	10.6	Neutrophil : 11 Platelet : -	5	EFS : 85 OS : 85 at 31.8 mo
Spitzer et al. 2008 <sup>13)</sup>	20 NHL(15) HL(5)	CRI : 0 Chemo-S : 20 refractory : 0	4.62	Neutrophil : 11 Platelet : 13	5	EFS : 49.5 OS : 74.4 at 6 mo
Balsalobre et al. 2009 <sup>14)</sup>	68 NHL(50) HL(18)	CRI : 16 Chemo-S : 44 refractory : 8	4.50	Neutrophil : 11 Platelet : 14	7.5	EFS : 56.5 OS : 56.5 at 32 mo
Re et al. 2009 <sup>15)</sup>	27 NHL(19) HL(8)	CRI : 0 Chemo-S : 27 refractory : 0	5.90	Neutrophil : 10 Platelet : 12	0	EFS : 74.6 OS : 75.9 at 44 mo

NHL : non-Hodgkin lymphoma, HL : Hodgkin lymphoma, ASCT : autologous stem cell transplantation, Chemo-S : chemotherapy-sensitive relapse, NRM : non-relapse mortality, EFS : event free survival, OS : overall survival

薬 (levofloxacin など) を投与する。CD4 < 100/μl で、非結核性抗酸菌 (MAC) の予防 (azithromycin, または, clarithromycin) を行う。また, サイトメガロウイルス感染症の定期的なモニタリングが望ましく, CMV 抗原血症, 可能であれば, CMV-DNA を検査し, 化学療法中に陽転化すれば, 治療を考慮する。

#### (5) B 型肝炎ウイルスの再活性化

HIV-1 患者での HBV 感染合併例は多く, 免疫不全状態で化学療法を行う際には, HBV の再活性化が問題となる。診断時に HBV 検査 (HBsAg, HBsAb, HBcAb) を行い, 陽性であれば, 化学療法前に抗ウイルス剤を開始し, 定期的 (月 1 回) に HBV-DNA を検査する。HAART のレジメン中に, 3TC, TDF/FTC などの抗 B 型肝炎ウイルス活性を有する薬剤を含めることで, 再活性化の予防が可能となっている。

#### 2. 自家造血幹細胞移植併用大量化学療法

化学療法感受性の HIV 陰性再発 NHL において, 自家造血幹細胞移植併用大量化学療法による EFS (event free survival), OS (overall survival) の改善を認めている。HIV-1 感染者においても, 抗ウイルス療法の進歩により, 非 HIV-1 感染者と同程度の治療成績を認めるようになってきている<sup>11)~15)</sup> (表 4)。EBMT (European Group for Blood and

Marrow Transplantation) の解析によれば, 追跡期間中央値 32 か月における治療成績は, OS 61%, EFS 56.5% と報告されており, 多変量解析では, 移植前における非寛解, DLBCL 以外の組織型, 移植前にサードライン以上の化学療法を施行した例で, 再発率を高く認めた<sup>14)</sup>。また, 幹細胞採取に関しては, 必要な幹細胞が採取できないケース (poor mobilizer) は 8~16% と HIV-1 陰性例と同様な結果であると報告されている<sup>13)15)16)</sup>。幹細胞採取において, AIDS 治療でしばしば投与される ST 合剤, ganciclovir の使用は, その骨髄抑制により採取が困難になる可能性があり, 注意が必要である。

再発・治療抵抗性 AIDS リンパ腫における本邦での自家造血幹細胞移植施行例は少ないが, 医師・看護師・薬剤師・栄養士などの多職種で適切な治療スケジュールを計画した上での施行については, その安全性・治療効果はともに高く, 有用なサルベージ療法として期待できる。また, AIDS リンパ腫の再発・治療抵抗例では, 病勢進行が早いことから, 十分な感染症対策・治療を行いながら, その移植適応を見極め, 時期を逸せず幹細胞採取を施行し, それに引き続く大量化学療法・自家造血幹細胞移植につなげることが治療成功のカギとなる。

### 3. 同種造血幹細胞移植

AIDS関連悪性疾患の増加に伴い、同種造血幹細胞移植を行う症例が少数ではあるが、報告されるようになってきている。GVL(graft versus lymphoma)効果を期待して同種移植を行うわけであるが、治療関連死の高さ、GVHD(graft versus host disease)、日和見感染症の増加、移植後の長期合併症、薬物相互作用が問題となる。CIBMTR(Center for International Blood and Marrow Transplant Research)による1987年から2003年までの比較的症例数の多い解析(n=23)では、HIV感染合併造血障害の症例(うちNHL43%)で2年のOS30%という結果を認めている。特に、HAART導入の1996年以前と以降の比較で、14%から44%とOSの改善を認めており、今後、前向き臨床試験が望まれる<sup>17)</sup>。

### 4. Burkittリンパ腫

HIV-1感染者では、DLBCLに次いで2番目に多く、比較的CD4数が高い症例でも発症する。その30~40%にEBV感染を認める。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>18)</sup>。最近では、非HIV-1感染者のBurkittリンパ腫と同様にCODOX-M/IVAC, HyperCVAD/MAのような強力な化学療法が推奨され、特に、rituximabを加えることで治療成績の大幅な改善が認められている<sup>19)</sup>。中枢神経浸潤が多いため注意が必要であるが、寛解を得た場合、長期予後は良好である。

### 5. Primary central nervous system lymphoma (PCNSL)

High grade diffuse large B-cell lymphomaの特徴を有し、HIV-1感染者では、特に、CD4数低値例(<50 $\mu$ l)に多く、PCNSL発症をAIDSの初発症状として来院する患者がいるので注意を要する<sup>20)</sup>。ほぼ全例でEBVの感染を認めるため、脳脊髄液中のEBV-DNAの検出は鑑別診断に有用である<sup>21)</sup>。HAART導入後、その頻度は減少しているが、化学療法・放射線療法ともに感受性を認めてはいるものの、全奏効率およびその長期予後は他の節外性リンパ腫に比べて悪いとされる<sup>22)</sup>。

診断には、MRI, CT, SPECT, FDG-PET, 髄液細胞診, 髄液EBV-DNAの検出, 脳生検が有効である。トキソプラズマ脳症との鑑別が困難な場合

があり、トキソプラズマに対する診断的治療(sulfadiazine 4 g/day, pyrimethamine 75mg/day)を先行して行い、2週間以内に効果を認めなかった場合、脳生検と髄液検査を行うことが推奨されている<sup>23)</sup>。

HAART併用下の全脳照射(30Gy)で生命予後の改善を認めているが、晩発性白質脳症が大きな問題となっている。患者QOLを考慮して、MTX大量療法が試みられており、重篤な神経合併症と骨髄抑制を認めず、完全寛解率47%、平均生存期間19か月であったと報告されている<sup>24)</sup>。

### 6. Primary effusion lymphoma (PEL)

リンパ節や節外臓器に明らかな腫瘤を形成せず、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。カポジ肉腫の原因として知られるhuman herpes virus-8(HHV-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%に認め、AIDSに特異的なリンパ腫である。化学療法に対して抵抗性で、生存期間中央値は6か月以内と予後はきわめて不良である。PELにおいては感染潜伏蛋白の一つであるv-FLIPがIKK $\gamma$ と結合しNF- $\kappa$ Bの恒常的な活性化をひき起こすことが知られている。近年、NF- $\kappa$ Bを標的とした分子標的療法の有用性が期待されている<sup>25)26)</sup>。

### 7. Plasmablastic lymphoma (PBL)

免疫不全状態、特に、HIV-1患者での発症を高率に認め、口腔内腫瘤を呈することが多い。歯槽膿漏など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、生検を行うことが重要である。そのほか、節外病変として、副鼻腔、眼窩、皮膚、骨、軟部組織、消化管などの粘膜病変を認めることがある。HIV関連の口腔内原発PBLでは、ほぼ100%にEBVの関与を認める。化学療法、放射線療法などが治療として行われているが、診断後1年以内の死亡が多く、予後不良である。HAART導入により、治療成績は改善されており、Burkittリンパ腫と同様の強力な化学療法が推奨されている<sup>27)</sup>。

## Hodgkinリンパ腫

Hodgkinリンパ腫(Hodgkin lymphoma; HL)



表5 抗HIV-1薬の代謝経路と薬物相互作用

抗HIV-1薬	代謝経路	相互作用
核酸系逆転写酵素阻害剤 (NRTIs)	主に腎代謝 Abacavir : アルコール脱水素酵素 Zidovudine : グルクロン酸抱合と腎臓	抗がん剤との相互作用は少ない
非核酸系逆転写酵素阻害剤 (NNRTIs)	主にCYP3A4基質 Etravirine : CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19の基質	CYP3A4誘導/阻害 Etravirine : CYP3A4誘導と CYP2C9/CYP2C19阻害 → 抗がん剤血中濃度上昇・低下
プロテアーゼ阻害剤 (PIs)	主にCYP3A4基質 Ritonavir : CYP3A4, CYP2D6の基質 Raltegravir : グルクロン酸抱合	CYP3A4/5阻害とCYP2D6阻害 → 抗がん剤血中濃度上昇・低下
インテグラーゼ阻害剤	Elvitegravir : CYP3A4基質, グルクロン酸抱合	Raltegravir : 抗がん剤との相互作用は少ない Elvitegravir : CYP3A4誘導
CCR5阻害剤	Maraviroc : CYP3A4基質	抗がん剤との相互作用は少ない
融合阻害剤	Enfuvirtide : 加水分解	抗がん剤との相互作用は少ない

は、非AIDS指標悪性腫瘍の中で最も頻度の高い腫瘍の一つとなっており、HIV-1感染者のHLの発症率は、一般人の5~25倍高いとされる。HAART導入後も、HLの発症率は増加しているとの報告がある<sup>28)</sup>。HIV-1感染者に合併するHLの特徴として、予後の悪い混合細胞型mixed cellularity (MC) とリンパ球減少型lymphocyte depletion (LD)が多いこと、診断時より進行期であること、節外病変(特に、骨髄浸潤)の頻度が高いこと、B症状とPSの悪い症例が多いことなどが挙げられる<sup>29)</sup>。また、Reed-Sternberg (RS)細胞が多く認められ、高率(80~100%)にEBV感染が合併する。

初回化学療法としては、ABVD(adriamycin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine)療法が挙げられるが、大部分の患者が進行期にあることから、BEACOPPやStanford V療法などの強力な化学療法も考慮される。

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(表4)。

## HAART

化学療法中のHAARTは、薬物相互作用に特に気をつけなければならない(表5)。NRTIs(nucleoside reverse transcriptase inhibitors)のうち、zidovudineは骨髄抑制のため禁忌であり、d4T/ddIは末梢神経障害・イレウスのため、特に、vincristine使用時は避ける。PIs(protease inhibi-

tors), NNRTIs(non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors)はその代謝がCYP3A4に関与し、一部の抗がん剤、抗真菌剤、免疫抑制剤と薬物相互作用を認めるため、その使用は避けられている。インテグラーゼ阻害剤raltegravirは、2007年に米国で認可された新規抗HIV-1薬であるが、2010年以降本邦においても抗HIV-1療法のキードラッグとして位置づけられている。抗がん剤との相互作用が少ないためAIDSリンパ腫の治療に際しては、raltegravirを組み入れた抗ウイルス療法が普及しているが、raltegravirの薬剤耐性の出現には注意が必要である。CCR5阻害剤であるmaravirocはCYP3A4の基質であるが、薬物動態学的にCYP3A4誘導・阻害には影響しないともいわれている。融合阻害剤であるenfuvirtideはCYP3A4に関与しないといわれる。新規インテグラーゼ阻害剤であるelvitegravirは、現在、臨床第III相試験中であるが、CYP3A4を誘導するため、化学療法を行う際には薬物相互作用の可能性がある<sup>30)</sup>。毎年新たな抗HIV-1薬が開発され、第一選択薬も変化している現状では、常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重要である。

## おわりに

AIDS関連悪性リンパ腫の現状と今後の治療戦略について概説した。AIDSリンパ腫の予後は、



HAART併用下の化学療法で改善を認めているが、日和見感染症と薬剤相互作用については、注意が必要である。また、化学療法にあたっては、血液・腫瘍内科医、AIDS治療を専門とする感染症専門医、看護師、薬剤師、医療ソーシャルワーカー、臨床心理士などの専門家を加えたチームでの集学的治療が必須である。本邦においては、HIV-1感染者の増加を認めており、今後AIDSリンパ腫の発症増加が予測されることから、臨床データの集約および基礎・臨床研究を基にした日本人に最適化された治療法の確立が急務である。

### 文 献

- 1) Raphaël M, Said J, Borish B, et al. Lymphomas associated with HIV infection. In : Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, editors. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon : IARC Press ; 2008. p. 340.
- 2) Levine AM. Acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma. *Blood* 1992 ; 80 : 8.
- 3) Mounier N, Spina M, Gisselbrecht C. Modern management of non-Hodgkin lymphoma in HIV-infected patients. *Br J Haematol* 2007 ; 136 : 685.
- 4) Kaplan LD, Lee JY, Ambinder RF, et al. Rituximab does not improve clinical outcome in a randomized phase 3 trial of CHOP with or without rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin lymphoma : AIDS-Malignancies Consortium Trial 010. *Blood* 2005 ; 106 : 1538.
- 5) Spina M, Simonelli C, Talamini R, Tirelli U. Patients with HIV with Burkitt's lymphoma have a worse outcome than those with diffuse large-cell lymphoma also in the highly active antiretroviral therapy era. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 8132.
- 6) 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* 2006 ; 24 : 4123.
- 7) Ribera JM, Oriol A, Morgades M, et al. Safety and efficacy of cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, prednisone and rituximab in patients with human immunodeficiency virus-associated diffuse large B-cell lymphoma : results of a phase II trial. *Br J Haematol* 2008 ; 140 : 411.
- 8) 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* 2010 ; 115 : 3008.
- 9) Hill QA, Owen RG. CNS prophylaxis in lymphoma : who to target and what therapy to use. *Blood Rev* 2006 ; 20 : 319.
- 10) Cingolani A, Gastaldi R, Fassone L, et al. Epstein-Barr virus infection is predictive of CNS involvement in systemic AIDS-related non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol* 2000 ; 18 : 3325.
- 11) 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* 2004 ; 89 : 1100.
- 12) Krishnan A, Molina A, Zaia J, et al. Durable remissions with autologous stem cell transplantation for high-risk HIV-associated lymphomas. *Blood* 2005 ; 105 : 874.
- 13) Spitzer TR, Ambinder RF, Lee JY, et al. Dose-reduced busulfan, cyclophosphamide, and autologous stem cell transplantation for human immunodeficiency virus-associated lymphoma : AIDS Malignancy Consortium study 020. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008 ; 14 : 59.
- 14) Balsalobre P, Diez-Martin JL, Re A, et al. Autologous stem-cell transplantation in patients with HIV-related lymphoma. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 2192.
- 15) Re A, Michieli M, Casari S, et al. High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation as salvage treatment for AIDS-related lymphoma : long-term results of the Italian Cooperative Group on AIDS and Tumors (GICAT) study with analysis of prognostic factors. *Blood* 2009 ; 114 : 1306.
- 16) Krishnan A. Stem cell transplantation in HIV-infected patients. *Curr Opin HIV AIDS* 2009 ; 4 : 11.
- 17) Gupta V, Tomblyn M, Pedersen TL, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation in human immunodeficiency virus-positive patients with hematologic disorders : a report from the center for

- international blood and marrow transplant research. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009 ; 15 : 864.
- 18) Lim ST, Karim R, Nathwani BN, et al. AIDS-related Burkitt's lymphoma versus diffuse large-cell lymphoma in the pre-highly active antiretroviral therapy (HAART) and HAART eras : significant differences in survival with standard chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 4430.
- 19) Oriol A, Ribera JM, Bergua J, et al. High-dose chemotherapy and immunotherapy in adult Burkitt lymphoma : comparison of results in human immunodeficiency virus-infected and noninfected patients. *Cancer* 2008 ; 113 : 117.
- 20) Nagai H, Odawara T, Ajisawa A, et al. Whole brain radiation alone produces favourable outcomes for AIDS-related primary central nervous system lymphoma in the HAART era. *Eur J Haematol* 2010 ; 84 : 499.
- 21) MacMahon EM, Glass JD, Hayward SD, et al. Epstein-Barr virus in AIDS-related primary central nervous system lymphoma. *Lancet* 1991 ; 338 : 969.
- 22) Abrey LE, Batchelor TT, Ferreri AJ, et al. Report of an international workshop to standardize baseline evaluation and response criteria for primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 5034.
- 23) Bower M, Collins S, Cottrill C, et al. British HIV Association guidelines for HIV-associated malignancies 2008. *HIV Med* 2008 ; 9 : 336.
- 24) Jacomet C, Girard PM, Lebrette MG, et al. Intravenous methotrexate for primary central nervous system non-Hodgkin's lymphoma in AIDS. *AIDS* 1997 ; 11 : 1725.
- 25) Prasad S, Ravindran J, Aggarwal BB. NF-kappaB and cancer : how intimate is this relationship. *Mol Cell Biochem* 2010 ; 336 : 25.
- 26) Takahashi-Makise N, Suzu S, Hiyoshi M, et al. Biscoclaurine alkaloid cepharanthine inhibits the growth of primary effusion lymphoma in vitro and in vivo and induces apoptosis via suppression of the NF-kappaB pathway. *Int J Cancer* 2009 ; 125 : 1464.
- 27) Riedel DJ, Gonzalez-Cuyar LF, Zhao XF, et al. Plasmablastic lymphoma of the oral cavity : a rapidly progressive lymphoma associated with HIV infection. *Lancet Infect Dis* 2008 ; 8 : 261.
- 28) Herida M, Mary-Krause M, Kaphan R, et al. Incidence of non-AIDS-defining cancers before and during the highly active antiretroviral therapy era in a cohort of human immunodeficiency virus-infected patients. *J Clin Oncol* 2003 ; 21 : 3447.
- 29) Re A, Casari S, Cattaneo C, et al. Hodgkin disease developing in patients infected by human immunodeficiency virus results in clinical features and a prognosis similar to those in patients with human immunodeficiency virus-related non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2001 ; 92 : 2739.
- 30) Correll T, Klibanov OM. Integrase inhibitors : a new treatment option for patients with human immunodeficiency virus infection. *Pharmacotherapy* 2008 ; 28 : 90.

\* \* \*

## エイズ関連リンパ腫の病理診断

大田泰徳<sup>\*1</sup> 比島恒和<sup>\*2</sup> 望月 眞<sup>\*3</sup> 児玉良典<sup>\*4</sup> 片野晴隆<sup>\*5</sup>

## はじめに

日本におけるヒト免疫不全ウイルス human immunodeficiency virus (HIV) 感染者数は年々増加傾向にあり、2010年には年間1,075件の新規 HIV 感染者が報告されている<sup>1)</sup>。新規 HIV 感染者の約7割が同性間の性的接触による感染であり、男性同性愛者の間で HIV 感染が広がっている。悪性リンパ腫はエイズの合併症の中でも、予後が悪く、最も深刻なものの一つである。日本でも1997年頃から導入された抗レトロウイルス剤のカクテル療法 (highly active antiretroviral therapy: HAART) は患者の体内での HIV の複製を効率的に抑え、現在では HIV 感染症も慢性疾患として扱うことができるようになってきた。HAART が導入されてから、日和見感染症の発症頻度は減少傾向にあるが、リンパ腫や Kaposi 肉腫といったエイズ関連悪性腫瘍の発症率は、むしろ増加傾向にある<sup>2)</sup>。現在では、エイズ患者の約5%程度がリンパ腫を合併しており、この発症頻度は2000年頃に比べると3倍程度になっている。

HAART 導入後、エイズ関連リンパ腫の病態も変わりつつある。HAART 導入前は、日本におけるエイズ関連リンパ腫のほとんどは Epstein-Barr virus (EBV) による日和見リンパ腫であり、組織型は diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) であった<sup>3)</sup>。しかし、近年は DLBCL に加え、Burkitt リンパ腫 (BL) や Hodgkin リンパ腫 (HL) がみられるようになり、さらには、primary effusion lymphoma (PEL) など、ほとんど HIV 感染症にしか発症しないようなリンパ腫も日本で目にするようになった。エイズ関連リンパ腫では、

いずれの組織型にしても、非典型像を示すことが少なくない。特に、臨床病理として苦慮するのは HIV 感染者には BL と DLBCL とともに認められない症例が多いことである。こうした、エイズ関連リンパ腫の特殊性と病理診断の難しさは多くのエイズ拠点病院の病理医が経験するところであり、WHO 分類など、海外の成書の記載には判然としないものを感じていた。一方、臨床側からもエイズ関連リンパ腫の病理診断に関し、組織学的診断と臨床側の印象が異なる症例が少なくないとの意見が厚生労働科学研究費エイズ対策研究事業のエイズ関連リンパ腫研究班に寄せられていた。そこで、当該研究班の一事業として、東京および大阪の5つのエイズ拠点病院から、診断に苦慮した症例、珍しい症例など約40例を持ち寄り、複数施設の病理医が供覧する症例検討会を行った。検討した症例は、BL と DLBCL の鑑別が問題となった24例、human herpesvirus-8 (HHV-8) 関連リンパ腫5例、plasmablastic lymphoma 4例、Hodgkin リンパ腫、多発性骨髄腫、PTCL (peripheral T-cell lymphoma) が1例などである。検討の結果はエイズ関連リンパ腫の診断の困難さが浮き彫りになるものであり、同時に、診断に対するごく大まかなコンセンサスが得られたと参加者は感じた。

本稿は、WHO 分類 第4版を基にエイズ関連リンパ腫の診断の要点を整理するとともに、日本のエイズ関連リンパ腫の診断に関して、その症例検討会に参加した病理医により、ある程度のコンセンサスが得られた意見を踏まえ、エイズ関連リンパ腫の診断を解説するものである。本稿の内容が、日本のエイズ関連リンパ腫の診断に多少なりとも有用な情報になれば幸甚である。

## I. エイズ関連リンパ腫の組織型

エイズ患者に合併するリンパ腫として、WHO 分類で挙げられているものを表 I に列挙した<sup>4)</sup>。エイズ関連リンパ腫は一般的には B 細胞性であり、T/NK 細胞

\*1 虎の門病院病理部

\*2 がん・感染症センター都立駒込病院病理科

\*3 国立国際医療研究センター病院病理診断科

\*4 国立病院機構大阪医療センター臨床検査科

\*5 国立感染症研究所感染病理部

表1 エイズ患者にみられるリンパ腫

疾患名	エイズ関連リンパ腫における頻度
・ Burkitt lymphoma	3割程度
・ Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), not otherwise specified	Centroblastic variantが25~30%, immunoblastic variantが10%程度
・ Hodgkin lymphoma	数%
・ Primary effusion lymphoma ・ Large B-cell lymphoma arising in HHV8-associated MCD ・ Plasmablastic lymphoma	HIV陽性患者に特異的にみられるリンパ腫で、頻度は低い
・ MALT lymphoma ・ Peripheral T and NK cell lymphoma ・ Polymorphic lymphoid proliferations resembling PTLID	エイズ関連リンパ腫では稀

リンパ腫の発症は稀である。また、表1以外のリンパ腫の発症も稀で、ほとんどの症例はここに挙げたもののどれかにあてはまる。2005年までにみられた日本のエイズ関連リンパ腫における組織型はDLBCLが78%、BLが7%であり、他の組織型の頻度は低いと考えられていた<sup>3)</sup>。しかし、この統計はWHO分類第4版が出版される前のものであり、DLBCLに分類されたものの中には現在の分類ではBLとすべき症例が多く含まれていると考えられる。欧米のエイズ関連リンパ腫ではBLが約3割と、最も頻度が高い。次にDLBCL, centroblastic variantが25~30%、DLBCL, immunoblastic variantが10%程度であり、他の亜型は数%程度である。日本のエイズ関連リンパ腫でも、近年EBV陽性のDLBCL, immunoblastic variantが減少し、BLが増加傾向にある、脳原発リンパ腫が減少しているなど、欧米の統計に近づいている印象がある(望月ら:日本病理学会誌 2010, 99:277, 比島ら:日本病理学会誌 2011, 100:416)<sup>3)</sup>。また、男性同性愛のエイズ患者の増加に伴い、HHV-8 (KSHV) 関連リンパ腫が増加しつつあることも大きな特徴である。以下、それぞれのリンパ腫の一般論と、今回検討した日本のエイズ関連リンパ腫における特徴を述べる。

### 1. Burkitt lymphoma (BL)

BLは古典的にはアフリカの小児に発生する極めて進行の速いB細胞性リンパ腫で、ほぼ100%の症例でEBVの関与があり、*myc* 遺伝子を含む転座が非常に高率にみられる<sup>5)</sup>。日本や欧米では小児のみならず高齢者にも発生し、EBVの陽性率は30%程度である。組織学的には中型リンパ球からなり、核クロマチンは緻細で核小体は小型でそれほど目立たない。腫瘍細胞はmonotonousでお互いに押し合うように密に増生している。核分裂像や核破砕物がみられ、核破砕物を貪

食した組織球が混ざるstarry sky像を呈する。免疫組織化学的にはCD19, CD20陽性のB細胞性リンパ腫であり、CD10, BCL6等の胚中心型マーカーが陽性となる。BCL2は通常陰性となる。遺伝子学的には大半の症例で*myc* 遺伝子に免疫グロブリン遺伝子との転座が起こっている。一般的に腫瘍細胞に対する治療反応性はよい。

エイズ関連リンパ腫の亜型としてのBLはWHO分類によるとエイズ関連リンパ腫の30%を占める<sup>4)</sup>。約1/3の症例は通常のBLと同様の形態を示し、EBVの陽性率は30%であるが、残りの2/3の症例にはplasmacytoid differentiationがみられ、これはエイズ関連BLに特徴的である。plasmacytoid differentiationを伴うBLのリンパ腫細胞は、塩基性色素に富んだ豊富な細胞質に偏在した核をもつ、中程度の大きさの細胞が中心で、しばしば明瞭な核小体が核の中心にみえる。こうした細胞ではEBVは50~70%陽性である。

日本人のエイズ関連リンパ腫症例では典型的な組織像をとるBLはむしろ少数である。免疫染色ではCD20+, CD10+, BCL6+, BCL2-の典型的なBLのパターンをとり、*myc* 遺伝子の異常も認められるが、細胞がより大型で多形性に富む例が多く、しばしばstarry skyパターンも欠いている(図1)。しかし、今回の検討結果からは、こうした形態学的にDLBCLの可能性も考慮すべき症例でも、免疫染色や*myc* 遺伝子の検索で、BLのパターンをとる症例はBLと診断したほうが、より臨床的経過と合致した。このことは世界的にみられている傾向のようであり、旧分類でatypical Burkittに分類されるであろう、これらの症例は現在ではBLの範疇に含める。なお、日本のエイズ関連BLではplasmacytoid differentiationを伴う症例は多くない。

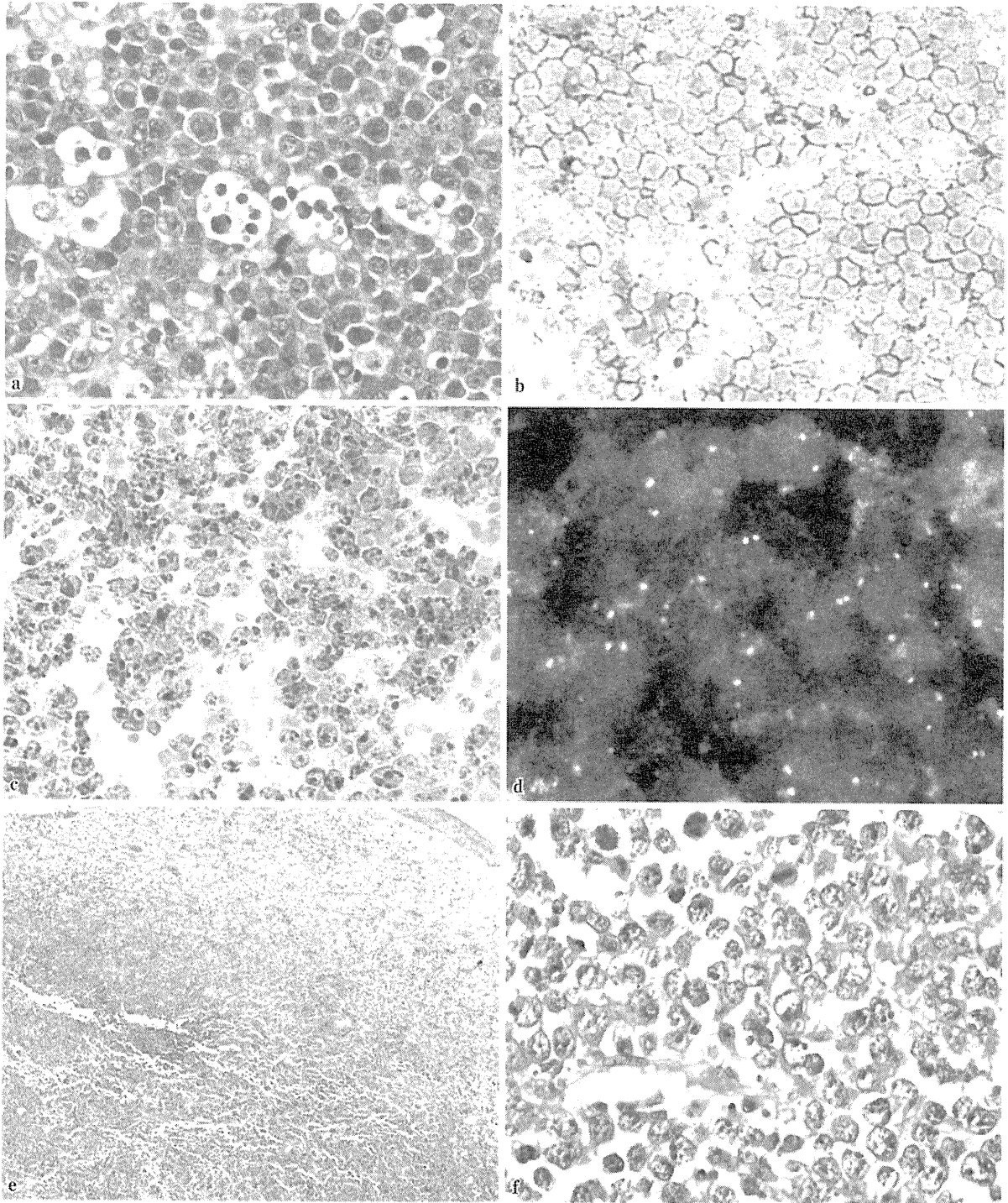


図1 BL a~d: 症例1. 腫瘍細胞は大小不同で、やや多形性を示す (a); CD10陽性 (b), MIB1>90% (c). FISH法では、*IGH/myc* 遺伝子転座による融合シグナルが検出された (d; green=*IGH*, orange=*c-myc*). e, f: 症例2. やや大型の細胞がびまん性に増殖し、starry sky像はみられない。形態的にはBLは考えにくい。免疫染色のパターンと *IGH/myc* (+) であったことより、BLと考えられる。

WHO分類 第4版では健常人のリンパ腫として、intermediate BL/DLBCL (正式名称は B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and Burkitt lymphoma) が提唱されている<sup>6)</sup>。しかし、エイズ関連リンパ腫に対してこの亜型は定義されていない。WHO分類 第4版の記載では、この亜型は BL と DLBCL の中間的な腫瘍とも読めるが、近年では *myc* 遺伝子と免疫グロブリン関連遺伝子の転座および *bcl2*, *bcl6* 遺伝子と免疫グロブリン関連遺伝子の転座が2重もしくは3重に発生した腫瘍 (double hit lymphoma, triple hit lymphoma) を主に扱う傾向にあり、単に診断が BL か DLBCL か悩むからという理由でこの亜型を用いることは推奨されない。エイズ関連リンパ腫で double hit lymphoma, triple hit lymphoma はほとんどみられないため、誤解を招かない意味でも、この診断名は避けたほうがよいと思われる。

## 2. diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), NOS

大型 B リンパ球がびまん性に増生している腫瘍である<sup>7)</sup>。本邦ではリンパ腫全体の1/3程度を占める最も一般的な組織亜型である。高齢者に多いが、あらゆる年齢に発症する。形態学的には centroblast を主体としたもの (centroblastic variant) が多いが、immunoblast が多いもの (immunoblastic variant) や細胞異型の強い anaplastic な形態をとることもある (anaplastic variant)。

エイズ関連リンパ腫における亜型としては、centroblastic variant が多いが、様々な割合で immunoblast が混ざる。WHO分類 第4版では centroblastic variant はエイズ関連リンパ腫の25~30%を占め、その約3割が EBV 陽性としている<sup>4)</sup>。BL との鑑別が問題になるのも主にこの centroblastic variant である。一方で、immunoblast が90%以上を占める immunoblastic variant もエイズ関連リンパ腫の10%程度を占める。エイズ関連 DLBCL, immunoblastic variant は90%が EBV 陽性である。中枢神経原発のリンパ腫は通常、この immunoblastic variant であり、脳の血管周囲に EBER (EBV encoded RNA) 陽性のリンパ腫細胞の浸潤がみられる。HAART 導入前の日本のエイズ関連リンパ腫では DLBCL, immunoblastic variant が最も多かったが、最近では減少傾向にあり、無治療の、いわゆる「いきなりエイズ」例にみられる。

## 3. Hodgkin lymphoma (HL)

HL はリンパ節に系統的に進展する疾患であり、頸部に好発する。亜型としては結節性リンパ球優位型

HL, 古典的 HL があり、古典的 HL にはさらにリンパ球豊富型 lymphocyte rich (LR), 結節硬化型 nodular sclerosis (NS), 混合細胞型 mixed cellularity (MC), リンパ球減少型 lymphocyte depleted (LD) がある。若年者と高齢者の二峰性の年齢分布が知られており、これは NS (若年者) と MC (高齢者) の2つの主要な亜型のピークと一致する。組織像は、特徴的で非常に大型の腫瘍細胞 (Hodgkin 細胞) が散在性にみられ、周辺には小型の反応性リンパ球や好酸球が多数みられる。

エイズ関連 HL は、奇妙なことに、HAART の導入により発症率が上昇している<sup>8)</sup>。特に HAART により CD4 が150~200程度に回復してきた患者に発症率が高い。ほとんどの症例は MC か LD であり、NS も散見される。エイズ関連 HL のほぼ全ての症例が EBV 陽性であり、Hodgkin 細胞は LMP1 (latent membrane protein 1) と EBER を発現する。

免疫不全に関連した臓器移植後リンパ増殖性疾患や methotrexate 関連リンパ増殖性疾患では、HL に類似したリンパ増殖性疾患が知られている。これは典型的 Reed-Sternberg 細胞とするにはやや小型の EBV 陽性細胞が散在性にみられ、それらは CD20+, CD15- のことが多く、HL-like feature 等の名前で呼ばれる。エイズ関連リンパ腫では少ない。

## 4. plasmablastic lymphoma

形質細胞とほぼ同じ免疫表現型をもち、形態的には immunoblast に似た細胞がびまん性に増殖するリンパ腫であり、主に口腔に発症する<sup>9)</sup> (図2)。免疫染色では CD138, CD38, Vs38c, IRF4/MUM1 陽性, CD45, CD20, PAX5 陰性で、CD30, EMA は高頻度に陽性である。EBV はほぼ全例が陽性であり、HHV-8 は常に陰性である。ほとんど HIV 陽性者にしか発症せず、他の患者では極めて稀である。口腔以外の症例もあり、今回検討した中でも肛門部のみに発症した症例があった。また、場所によっては形質細胞の形態とは乖離しているようにみえる症例もあり、免疫染色と EBER の *in situ* hybridization (ISH) は重要である。

## 5. primary effusion lymphoma (PEL)

胸水、腹水、心嚢水などに発症する HHV-8 関連の CD20 陰性の液性リンパ腫である<sup>10)</sup>。通常固形腫瘍をつくらないが、胸膜や皮膚などへの浸潤巣をつくる (図3)。また、稀に皮膚、消化管、肺などに固形腫瘍として現れるものがあり、これらは extracavitary PEL として扱う。ほとんど HIV 陽性男性同性愛者にのみ発症し、約半数は Kaposi 肉腫を合併している。形態学的には大型の immunoblast 様から、anaplastic



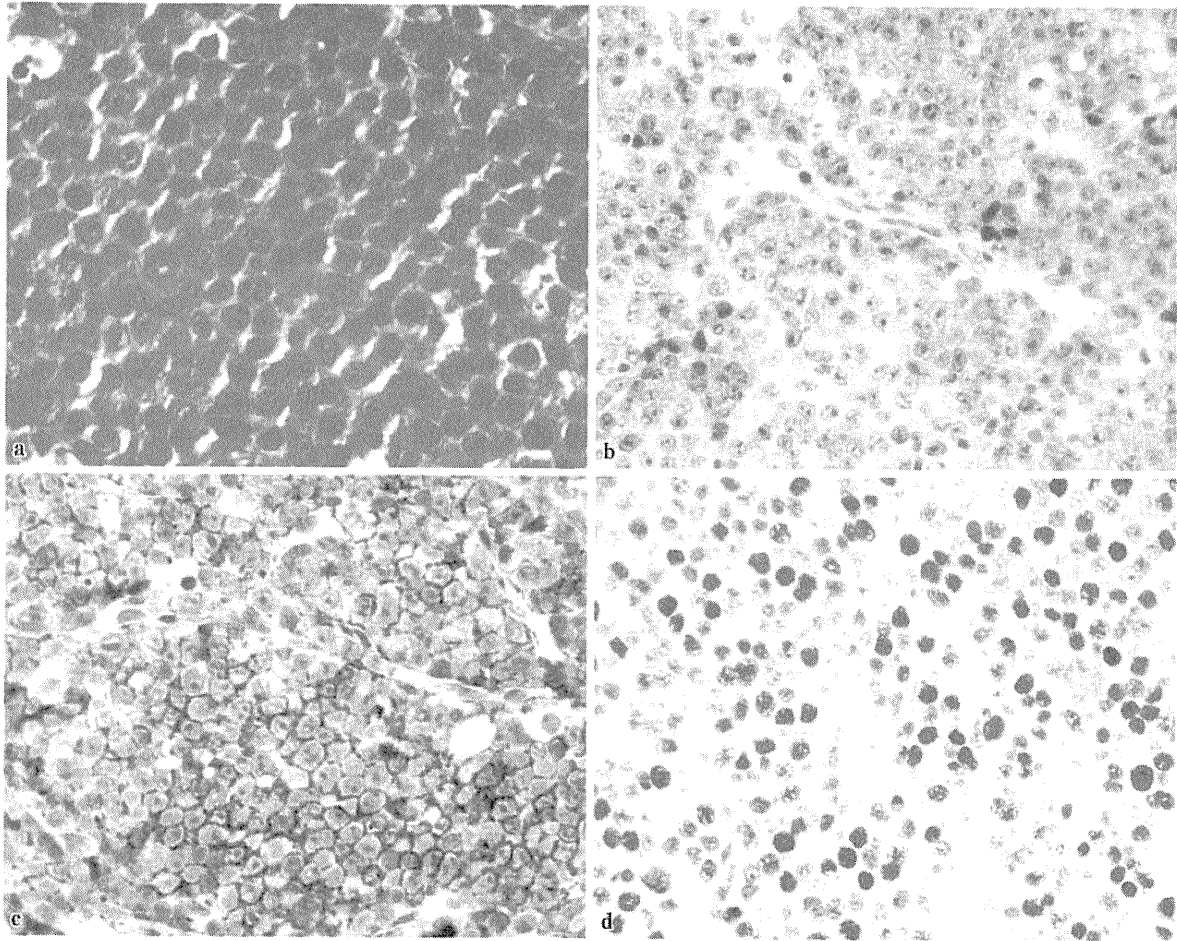


図2 plasmablastic lymphoma 歯肉生検材料, immunoblast様の細胞形態をとり (a), CD20陰性 (b), CD138陽性 (c), EBER1-ISH法で陽性シグナルを認める (d).

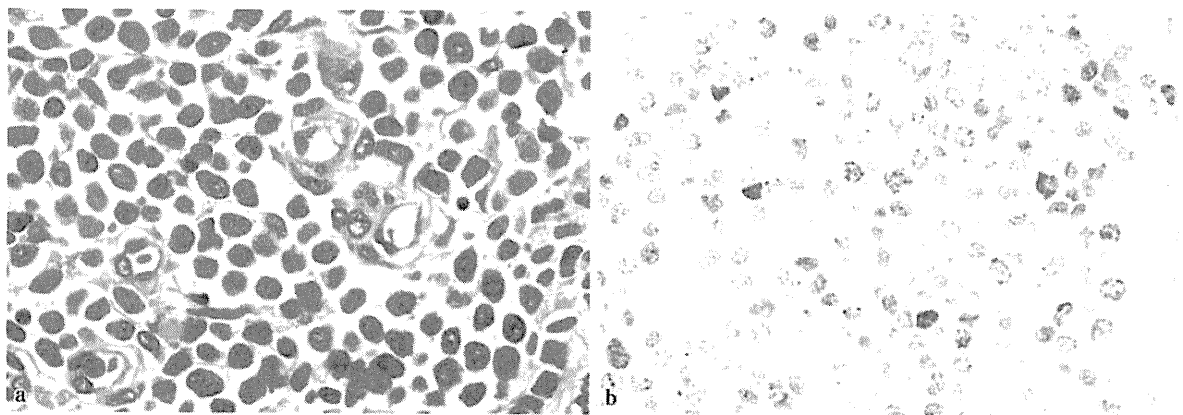


図3 PEL extracavitary PELの症例, a: 腸管に大型芽球様細胞のびまん性浸潤がみられた, 核は偏在し, 一部では車軸状に見える, 細胞質は形質細胞に似る, b: 免疫染色ではこれらの細胞の核内にHHV-8 LANA1の陽性シグナルがみられる.



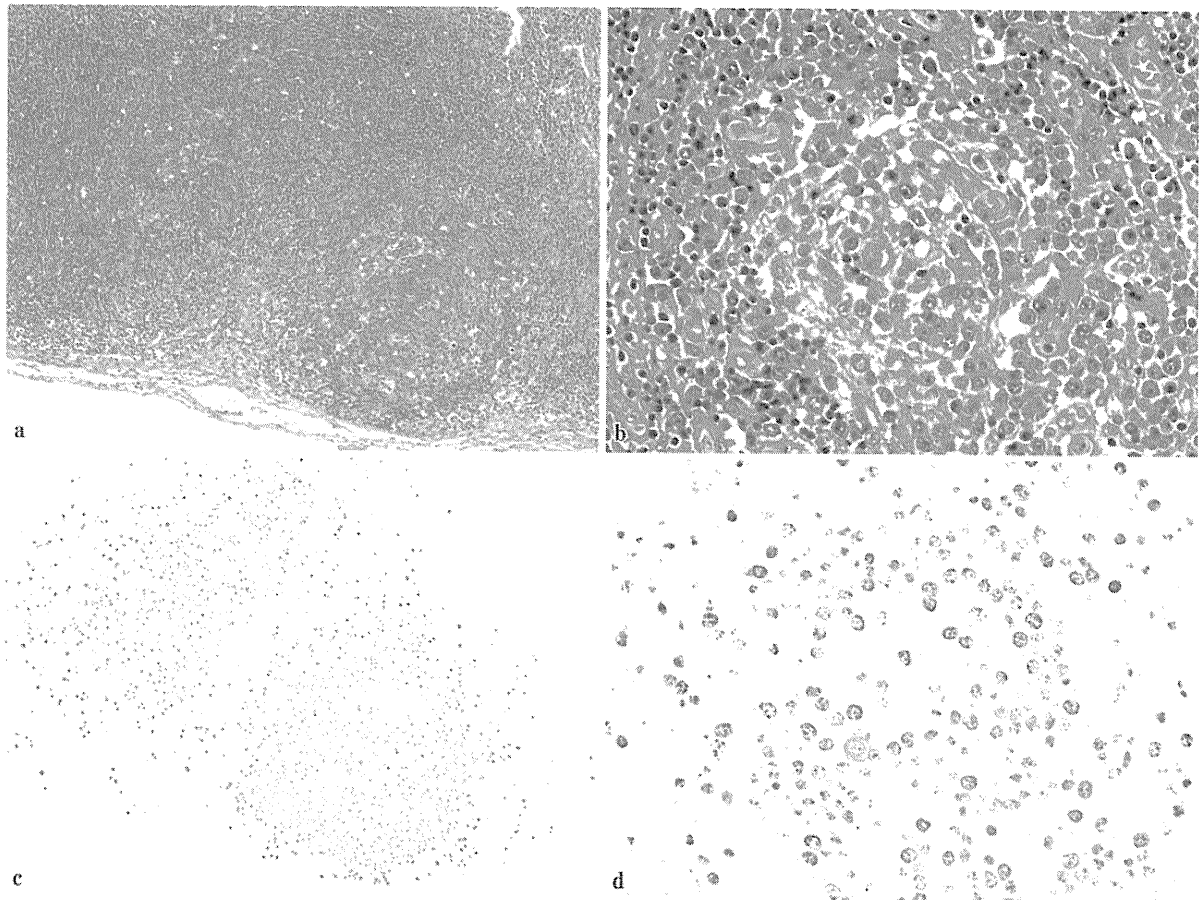


図4 large B-cell lymphoma arising in HHV8-associated multicentric Castlemann disease a, b: HE染色では Castleman病に特徴的な硝子化した胚中心に plasmablastic な形態をもつリンパ腫細胞の浸潤が認められる. c, d: LANA1の免疫染色では, リンパ腫細胞が LANA1陽性であり, LANA1陽性細胞はリンパ濾胞暗殺から濾胞間組織に広がっている.

large cell様, plasmablasticな形態まで様々である。大型で不整な核は, 明瞭で大きな核小体をもつ。免疫染色では HHV-8 LANA1が常に陽性であり, HHV-8が陰性のものは PELの範疇には含めない。CD138, CD45, CD45RO (UCHL-1), CD30, EMA, EBERはしばしば陽性, CD20, CD79a, CD19, BCL-6は陰性である。他のリンパ腫とは HHV-8陽性である点で区別され, また, 後述する HIV-8に関連した多巣性 Castleman病 (multicentric Castlemann disease: MCD) に合併するリンパ腫とは, MCD併発の有無と, PELが通常 cIgM,  $\lambda$ を発現していない点で区別できる。

6. large B-cell lymphoma arising in HHV-8 associated multicentric Castlemann disease (MCD) [=HHV-8 positive plasmablastic lymphoma, microlymphoma]

HHV-8に関連した MCDに合併するリンパ腫であ

り, HHV-8 LANA1, vIL-6, cIgM,  $\lambda$ が陽性である<sup>11)</sup>(図4)。CD20, CD79a, CD138, EBERは陰性の症例が多い。HIV陽性男性同性愛者にのみ発症し, Kaposi肉腫合併例が多い。HHV-8に関連した MCDに合併している必要があるが, HHV-8 LANA1, cIgM,  $\lambda$ 陽性の細胞がシート状に増生している像がみられると間接的にこのリンパ腫を疑う。上記の PELとは PELが cIgM,  $\lambda$ を発現していない点, PELは通常 EBVが共感染している点で区別ができる。上記の口腔に発症する EBV陽性の plasmablastic lymphomaは HHV-8陰性であり, 異なる疾患であることを留意されたい。

7. その他: エイズ関連リンパ腫として頻度の低いもの

WHO分類 第4版ではエイズ関連リンパ腫の稀な病型として, MALT lymphoma, peripheral T and NK-

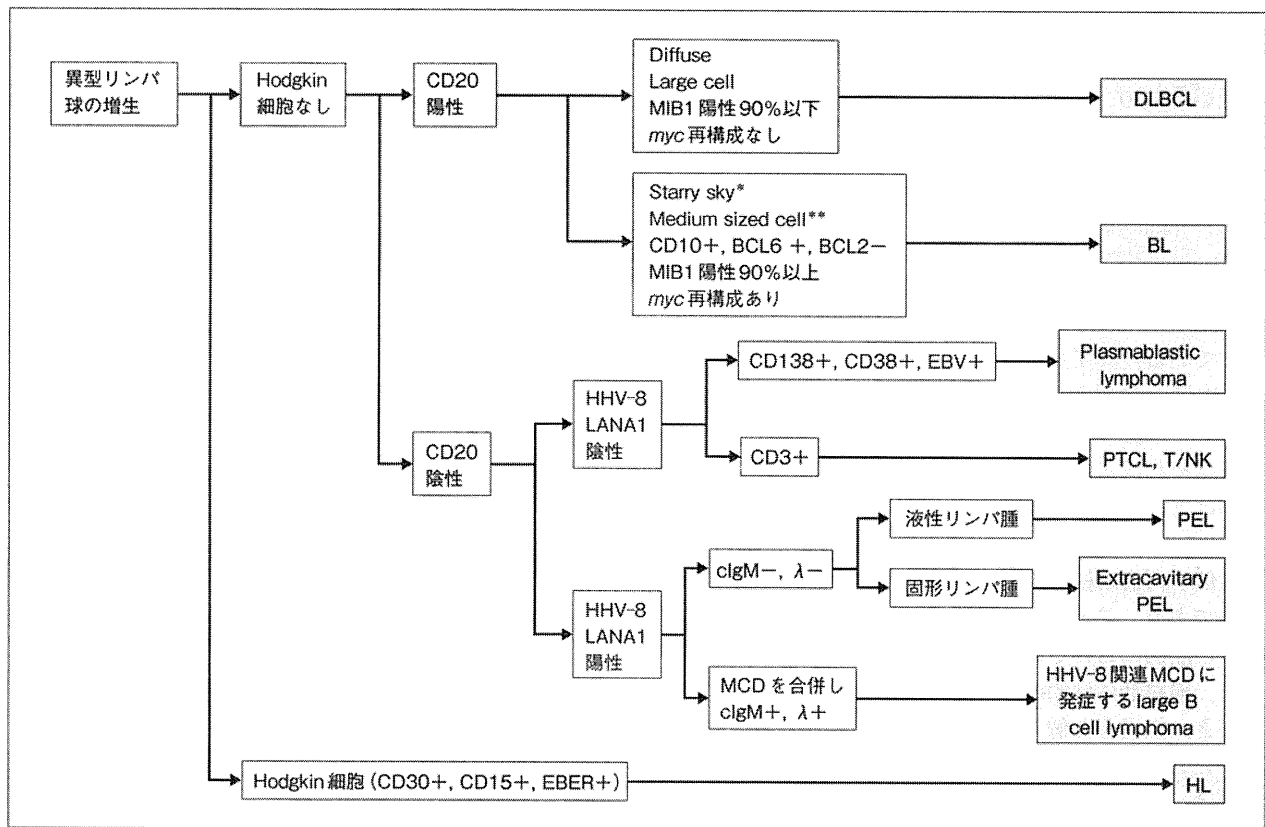


図5 エイズ関連リンパ腫診断のためのフローチャート CD20陽性の場合、BL、DLBCLの鑑別が必要である。エイズ関連BLではstarry skyは必ずしも明瞭ではなく(\*), 細胞の大きさも大型細胞が混ざることが多い(\*\*)。形態的にBLとして典型的でなくても、CD10、BCL6、BCL2、MIB1の免疫染色と*myc*の再構成の結果がBLとして矛盾しなければ、BLに分類する。CD20陰性の症例ではHHV-8、EBVの検索を行い、HHV-8陽性であればPELかlarge B-cell lymphoma arising in HHV-8-associated MCDのどちらかに分類される。後者はHHV-8関連MCDに合併し、cIgM、λ陽性である点がPELとの鑑別点である。PELと同じ免疫学的表現型をもち、体腔以外に固形腫瘍を形成するHHV-8陽性リンパ腫はextracavitary PELに分類する。CD20陰性、CD138ないしCD38陽性、EBV陽性、HHV-8陰性でplasmablasticな形態をもつリンパ腫はplasmablastic lymphomaに分類する。HLはCD30陽性、CD15陽性、EBV陽性のHodgkin細胞が診断の決め手となる。

cell lymphoma, polymorphic lymphoid proliferations resembling PTL (post-transplant lymphoproliferative disease) を挙げている。今回の検討では後2者の症例に加え、多発性骨髄腫の症例があった。また、日本では成人T細胞性白血病リンパ腫 adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL) と合併した例も知られている。

## II. エイズ関連リンパ腫の診断

診断過程のフローチャートを図5に示す。エイズ関連リンパ腫はどの組織型にしても非典型的な像をとるものが少なからず存在する。BL、DLBCLの鑑別は重要で、CD20、CD10、BCL6、BCL2、MIB1の免疫染

色と*myc*の遺伝子再構成検査は必須である。エイズ関連リンパ腫ではBLの頻度が高いので、生材料を確保し、*myc*の遺伝子再構成を検査しておくことが重要である。典型的なDLBCLの形態像をとる症例はDLBCLとすべきであるが、BLを思わせる像があり、免疫染色、*myc*の遺伝子再構成の結果がBLと一致しているものであれば、BLと診断すべきである。また、日本のBLはエイズ関連のものでもEBV陰性のものが多い。BLとの鑑別が重要となるDLBCL, centroblastic variantにはEBV陽性のものと陰性のものがある。CD20陽性リンパ腫で以前から多い病型はEBV陽性DLBCL, immunoblastic variantであり、中枢神経原発のリンパ腫はほとんどこの病型である。エイズ患者にはCD20陰性のB細胞性リンパ腫もしばしば発

症する。こうした症例では HHV-8, EBV の検索が重要である。エイズ患者に発症する HL は日本では頻度は低いものの、散見される。CD30 陽性, CD15 陽性, EBV 陽性の Hodgkin 細胞が診断の決め手となる。

## おわりに

日本におけるエイズ患者、および HIV 感染者数の増加に伴い、エイズ関連リンパ腫の症例数も確実に増加している。エイズに合併する悪性腫瘍としては Kaposi 肉腫の頻度が高いが、Kaposi 肉腫は特徴的な組織像と、最近では LANA1 の免疫染色のおかげで病理診断はそれほど難しくない。一方で、リンパ腫はここで挙げたような多彩な病態を含み、診断に苦慮する例が多い。今回、検討した症例は免疫染色に加え、*myc* の遺伝子再構成検査など、病理学的によく解析されたものであり、こうした症例を数多く供覧したことで、日本の症例におけるおおよその傾向をつかむことができた。検討会には治療にあたる臨床医にも参加していただき、担当した個々の症例について貴重なコメントをいただいた。特に問題となった BL と DLBCL の鑑別では、形態的な特徴と免疫染色、遺伝子検査の結果が乖離した症例が多くみられたが、こうした症例には aggressive な経過をとったものが多いというコメントが、上記の結論に至るまでの重要な情報となった。なお、BL と DLBCL の鑑別に関しては WHO 分類 第4版の記述内容に不明な点があったため、WHO 分類の筆者に直接コンタクトをとり、正確を期した。我々の検討内容の一部は WHO 分類 第4版の筆者らにも回覧され、有意義なコメントをいただいた。本稿における結論はこれらのコメントを考慮したものであり、国際的にも通用するものと考えている。近年増えている HHV-8 関連リンパ腫では、患者が男性同性愛者か、Kaposi 肉腫合併の有無などが診断上、重要な情報となる。エイズ関連リンパ腫の診断に限らないが、臨床からの十分な情報が病理診断には必要不可欠である点を強調したい。また、今回の病理診断のコンセンサスを基に、今までの日本のエイズ関連リンパ腫症例を再検討し、統計の見直しを行う必要が感じられた。今後増え続けるであろうエイズ関連リンパ腫の診断の手引きとしてこの総説を利用していただければ幸いである。

謝辞：本症例検討会は厚生労働科学研究費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」(研究代表者 岡田誠治, 研究分担者 片野晴隆, H22-エイズ一般-002) により行われました。また、一部の症例の検討は厚生労働省国際医療研究委託費「HIV 感染患者の悪性リンパ腫に関する病理組織学的検討」(主任研究者 萩原将太郎, 研究分担者 望月眞, 21 指 104) によって行われました。最後に本症例検討会に参加していただいた下記の先生方に感謝申し上げます。(敬称略)

岡田誠治(熊本大学エイズ学研究センター), 上平朝子(国立病院機構 大阪医療センター 感染症内科), 田頭 周(国立国際医療研究センター病院 病理診断科), 松永章弘(国立国際医療研究センター研究所 難治性疾患研究部), 船田信顕, 山田侑子(がん・感染症センター都立駒込病院病理科), 細根 勝(日本医科大学多摩永山病院 病理部), 長谷川秀樹(国立感染症研究所感染病理部)。

## 文 献

- 1) 厚生労働省エイズ動向委員会：平成 22 (2010) 年エイズ発生動向年報, 2011
- 2) 安岡 彰, 照屋勝治：日本における AIDS 指標疾患の動向。平成 21 年度 厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業「日和見感染症の診断/治療およびそれを端緒とする HIV 感染者の早期発見に関する研究」報告書, 2010, 16-31
- 3) 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 : 1301-1307
- 4) Raphael, M., Said, J., Borisch, B. et al. : Lymphomas associated with HIV infection. WHO Classification of Tumours. Haematopoietic and Lymphoid Tissues (Swerdlow, S.H., Campo, E., Harris, N.L. et al. eds.), IARC, Lyon, 2008, 340-342
- 5) Leoncini, L., Raphael, M., Stein, H. et al. : Burkitt lymphoma. WHO Classification of Tumours. Haematopoietic and Lymphoid Tissues (Swerdlow, S.H., Campo, E., Harris, N.L. et al. eds.), IARC, Lyon, 2008, 262-264
- 6) Kluin, P.M., Harris, N.L., Stein, H. et al. : B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and Burkitt lymphoma. WHO Classification of Tumours. Haematopoietic and Lymphoid Tissues (Swerdlow, S.H., Campo, E., Harris, N.L. et al. eds.), IARC, Lyon, 2008, 265-266
- 7) Stein, H., Warnke, R.A., Chan, W.C. et al. : Diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified. WHO Classification of Tumours. Haematopoietic and Lymphoid Tissues (Swerdlow, S.H., Campo, E., Harris, N.L. et al. eds.), IARC, Lyon, 2008, 233-

- 8) Biggar, R.J., Jaffe, E.S., Goedert, J.J. et al. : Hodgkin lymphoma and immunodeficiency in persons with HIV/AIDS. *Blood* 2006, **108** : 3786-3791
- 9) Stein, H., Harris, N.L., Campo, E. : Plasmablastic lymphoma. WHO Classification of Tumours. Haematopoetic and Lymphoid Tissues (Swerdlow, S.H., Campo, E., Harris, N.L. et al. eds.), IARC, Lyon, 2008, 256-257
- 10) Said, J., Cesarman, E. : Primary effusion lymphoma. WHO Classification of Tumours. Haematopoetic and Lymphoid Tissues (Swerdlow, S.H., Campo, E., Harris, N.L. et al. eds.), IARC, Lyon, 2008, 260-261
- 11) Isaacson, P.G., Campo, E., Harris, N.L. : Large B-cell lymphoma arising in HHV8-associated multicentric Castleman disease. WHO Classification of Tumours. Haematopoetic and Lymphoid Tissues (Swerdlow, S.H., Campo, E., Harris, N.L. et al. eds.), IARC, Lyon, 2008, 258-259

## エイズ関連悪性リンパ腫の病理診断 コンサルテーションのお知らせ

エイズ関連悪性リンパ腫（エイズリンパ腫）は定型的な組織型を示さない事が多く、免疫染色と分子生物学的診断を加えて総合的に診断する必要があります。本研究班では、エイズリンパ腫病理診断のためのフローチャートを作成しました（添付文献参照）。当班の研究で多数例の日本のエイズリンパ腫を検討した病理医に、病理診断に関するコンサルテーションを受け付けていただくよう、お願いいたしました。

関係する方々にご周知の上、ご利用頂きたいようお願い申し上げます。

### ご用意いただくもの

◆未染標本20枚（免疫染色に耐えるもの。10枚以上が望ましい）

【送付先】 〒105-8470 東京都港区虎ノ門2-2-2

虎の門病院 病理部 大田 泰徳

電話番号：03-3588-1111

- 事前にご一報いただけますと幸いです。
- 送料はご負担いただきますが、診断に要する費用は無料です。
- 担当病理医からのコンサルトを原則としますが、臨床医がコンサルトする場合は必ず担当病理医の了解を得てください。
- 本コンサルテーションは、病理診断に関する意見を述べるものであり、病理診断を発行するものではありません。診断の責任は各施設の担当病理医にあることにご留意ください。
- 治療方針に関する内容、および採用の最終責任は各施設の臨床医にあることにご留意ください。
- 過去の症例の検討もいたしますので、ご相談ください。



文責：

厚生労働省エイズ対策事業「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」班 岡田 誠治

〒860-0811 熊本県熊本市本荘2-2-1

熊本大学エイズ学研究センター

TEL: 096-373-6522 e-mail: [okadas@kumamoto-u.ac.jp](mailto:okadas@kumamoto-u.ac.jp)