

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、ドキソルビ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 ABC; abacavir 3TC; lamivudine RPV; rilpivirine FPV; fosamprenavir LPV; lopinavir |
| 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 | |

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 ABC; abacavir 3TC; lamivudine |
| 代替療法 | EFV + ABC/3TC RAL ++ ABC/3TC | |

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 当研究班における後方視的解析により AIDS 関連バーキットリンパ腫は cART 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。初発未治療の AIDS 関連バーキットリンパ腫に対する R-dmCODOX-M/IVAC 療法の有効性と安全性を第 II 相試験により評価する。Primary endpoint として 2 年無増悪生存を評価する。

A. 研究目的

AIDS 関連非ホジキンリンパ腫(non-Hodgkin Lymphoma, NHL)は、AIDS 指標疾患として位置づけられる悪性腫瘍の一つである。cART 導入によりヒト免疫不全ウイルス HIV 感染者の日和見感染症や悪性腫瘍の頻度は低下しているが、AIDS 関連バーキットリンパ腫(BL)は CD4 数と無関係の時期に HIV 患者に併発するとされ、頻度は低下していない。

AIDS 関連 NHL の中で、BL はびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫 (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)の次に多い組織型である。AIDS 関連 DLBCL の予後が cART 導入後に劇的に改善したが、AIDS 関連 BL 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。本研究班で行った本邦 AIDS 関連 BL の後方視的解析では AIDS 関連 BL においても非 AIDS 症例と同様の高強度の化学療法 (hyperCVAD/MA、CODOX-M/IVAC) が適応された症例群は良好な寛解率と生存率を示した (図 1)。また、治療関連死亡も少なく、cART 併用下では高強度治療は高い feasibility があることが示された。しかし、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。本研究では AIDS 関連 BL における rituximab 併用の高強度治療の有用性と安全性を検証するため、臨床第 2 相試験を計画した。

B. 研究方法

目的：AIDS 関連 BL に対する rituximab 併用 dmCODOX-M/IVAC 療法 (cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, high-dose methotrexate/ ifosfamide, etoposide, high-dose cytarabine)の有効性と安全性を第 II 相試験により評価する。

Primary endpoint：

2 年無増悪生存率 (progression-free survival; PFS)

Secondary endpoint：

リスク別 2 年 PFS、リスク別 2 年全生存率 (overall survival; OS)、治療終了時の完全奏効率 (complete response; CR)、治療終了時の奏効率、有害事象発生頻度、日 and 見疾患発生頻度、病理・病態的な特徴と PFS/OS の関連性

対象：以下の全てを満たす症例

- (1) HIV 感染を有する症例
- (2) 病理学的に診断されたバーキットリンパ腫を有する初発未治療の症例
- (3) CT または MRI で測定可能な標的病変を有する症例
- (4) 治療開始時年齢：20 歳以上、または 65 歳未満の症例
- (5) ECOG performance status (PS) score 0-2 の症例。
- (6) 適切な臓器機能を有する症例
- (7) 本試験への参加同意を本人より文書で得られている症例

治療プロトコール：

「10cm未満の病変を1つのみ有するStage I」かつ「血清LDH正常」をlow riskのBL患者、それ以外をhigh riskのBL患者とし、各リスク分類別に図2のスケジュールに従い、rituximab併用化学療法を3-4週毎に繰り返す。

支持療法：

抗レトロウイルス療法（combination Antiretroviral Therapy：cART）抗HIV治療ガイドライン <<http://www.haart-support.jp/pdf/guideline2012.pdf>>治療を推奨する。

*ジドブジン(AZT)の使用は禁忌(逸脱として取扱う)とする。

*HBV混合感染例では、アバカビル(ABC)に代えてテノホビル (TDF) の使用を考慮する。

*cART療法は、2コース目開始前までに開始すること。治療開始前の評価において、HBs抗原陽性を認めた場合は、HBVに対して有効な核酸アナログを含むcARTを化学療法前から開始すること。

日和見感染症対策として、以下を行う。

1) ニューモシスチス肺炎予防 (CD4の数に関わらず実施)：ST合剤、ペンタミジン (pentamidine) 吸入、アトバコン

2) 真菌感染予防：フルコナゾール (fluconazole)、イトラコナゾール (itraconazole)

3) 細菌感染予防：レボフロキサシン (levofloxacin)、シプロフロキサシン (ciprofloxacin)

4) 非定型抗酸菌予防(CD4数100/mm²以下)：アジスロマイシン (azithromycin)、クラリスロマイシン (clarithromycin)

(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10月ソウル総会で修正、日本医師会：http://www.med.or.jp/wma/helsinki08_j.html) の精神に従い、「臨床研究に関する倫理指針」(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：<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/>)に準拠して本試験を実施する。患者登録に先立って、担当医師は患者本人に施設の倫理審査委員会で承認が得られた説明文書を渡し、以下の内容を口頭で詳しく説明する。

C. 研究結果

登録予定症例数は26例として当臨床試験を計画した。研究参加を全国規模で募集する。約10施設の参加施設がみこめる。プロトコール案がプロトコール検討委員にて承認が得られたため、フルプロトコールの作成を行った。現在、Webでの症例登録、CRF収集を行うシステムの構築中である。システム整備が完了次第臨床試験を開始予定である。

D. 考察

AIDS関連BLに対する初回治療において確立された標準治療は存在しない。有効性を認めている化学療法レジメンは少数例の前向き試験あるいは後ろ向き研究のみであり、新たな治療レジメンの開発が望まれる。成人BLに対するdm-CODOX-M/IVAC療法の有効性・安全性が報告され、現在の非HIV感染成人BL患者の標準治療の1つと考えられている。この試験には少数ではあるがAIDS関連BL患者も含まれており、非HIV感染患者と同等の有効性を示している。

RituximabはBLを始めとする高悪性度NHLでも有効性が期待されている薬剤である。AIDS関連NHLに対するrituximab併用については予後の改善を認める一方、治療関連死亡の増加を認め、標準的治療として確立していない。また、BLを対象としてhyper-CVAD療法にrituximabを併用療法により予後改善が報告されており、rituximab併用によるBLの予後の改善が期待されている。以上よりAIDS関連BLに対するdm-CODOX-M/IVAC療法+rituximabの有効性と安全性の検証のため、臨床第2相試験は重要であると考えられる。

E. 結論

AIDS関連BLは高強度の化学療法にて良好な有効性が認められることが後方視的解析にて示唆された。前方向の臨床第2相試験にて上記を検証する。

F. 健康危機情報

現時点では該当せず

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kihara R, Watanabe T, Yano T, Uike N, Okamura S, Kawano F, Hanada S, Sunami K, Inoue N, Sawamura M, Yoshida S, Shimomura T, Kitano K, Kojima Y, Horibe K, Nagai H; Prognosis of mature T cell lymphoma is poorer than that of diffuse large B cell lymphoma in IPI low-risk group, but not in intermediate- and high-risk groups. *Int J Hematol.* 98(1):98-102, 2013
 - 2) Ohashi H, Arita K, Suzuki Y, Tomita A, Naoe T, Hattori A, Tatsumi Y, Kato K, Nagai H; Iron chelation therapy for a case of transfusion-independent MDS-RARS with significant iron overload. *Int J Hematol.* 98(1):151-153, 2013
 - 3) Hagiwara S, Yotsumoto M, Odawara T, Ajisawa A, Uehira T, Nagai H, Tanuma J, and Okada S; Non-AIDS-defining hematological malignancies in HIV-infected patients: an epidemiological study in Japan. *AIDS.* 27(2): 279-283, 2013
 - 4) Yasuda T, Suzuki R, Ishikawa Y, Terakura S, Inamoto Y, Yanada M, Nagai H, Ozawa Y, Ozeki K, Atsuta Y, Emi N, Naoe T; Randomized controlled trial comparing ciprofloxacin and cefepime in febrile neutropenic patients with hematological malignancies. *Int J Infect Dis.* 2013 [Epub ahead of print]
 - 5) Hagiwara K, Ito H, Murate T, Miyata Y, Ohashi H, and Nagai H; PROX1 overexpression inhibits protein kinase C beta II transcription through promoter DNA methylation. *Genes Chromosomes Cancer.* 51(11):1024-1036, 2012
 - 6) Yotsumoto M, Hagiwara S, Ajisawa A, Tanuma J, Uehira T, Nagai H, Fujikawa Y, Maeda S, Kitano K, Arima N, Uno K, Iwai T, Hongo I, Ota Y, Fukutake K, and Okada S; Clinical characteristics of human immunodeficiency virus-associated Hodgkin lymphoma patients in Japan. *Int J Hematol.* 96(2):247-53, 2012
 - 7) Ogura M, Tsukasaki K, Nagai H, Uchida T, Oyama T, Suzuki T, Taguchi J, Maruyama D, Hotta T, Tobinai K; Phase I study of BCX1777 (forodesine) in patients with relapsed or refractory peripheral T/natural killer-cell malignancies. *Cancer Sci.* 103(7):1290-5, 2012
 - 8) Imajo K, Ueda Y, Kawano F, Sao H, Kamimura T, Ito Y, Mugitani A, Suzuki K, Uike N, Miyamura K, Uski K, Morimatsu Y, Akiyama N, Nagai H, Ohara A, Tanimoto M, Takaki K, Chayama K, Urabe M, Nagatoshi Y, Tamura K; A phase III study of the efficacy and safety of meropenem in patients with febrile neutropenia. *The Japanese journal of antibiotics* 65(4):271-87, 2012
 - 9) 永井宏和. 悪性リンパ腫—治療のポイント. 日本内科学会誌 101(8): 2322-2329, 2012
 - 10) 永井宏和. 古典ホジキンリンパ腫の診断と治療. 日本臨床 70(suppl.2): 568-576, 2012
 - 11) 永井宏和. 結節性リンパ球優位型ホジキンリンパ腫の診断と治療. 日本臨床 70(suppl.2): 561-567, 2012
 - 12) 永井宏和. ホジキンリンパ腫の分類と病期. 日本臨床 70(suppl.2): 553-560, 2012
 - 13) 永井宏和. 進行期ホジキンリンパ腫に、ABVD療法を超える治療はあるか? 「EBM 血液疾患の治療 2013-2014」 金倉譲、木崎昌弘、鈴木律朗、神田善伸編 中外医学社 pp329-334 2012
 - 14) 永井宏和. 再発・難治性の低悪性度 B 細胞性リンパ腫に対する治療戦略. Medical Practice 29(3): 1363-1368
 - 15) 永井宏和. ホジキンリンパ腫に対する薬物療法. 臨床腫瘍プラクティス 8(3): 215-221
 - 16) 永井宏和. 治療効果判定の実際と注意点. 「若手医師のためのリンパ腫セミナー」 日本リンパ網内系学会編集 pp38-43, 2012
 - 17) 永井宏和. 濾胞性リンパ腫の risk grouping と治療開始規準-FLIPI, FLIPI2, GELF 規準など. 血液内科 65(1): 53-57, 2012
 - 18) 永井宏和. HIV1 関連悪性腫瘍. 「新臨床腫瘍学 (改訂第 3 版)」日本臨床腫瘍学会編、南江堂 pp597-602, 2012
 - 19) 永井宏和. 非ホジキンリンパ腫. 「今日の治療指針 2013 年版」山口徹、北原光夫、福井次矢編、医学書院 pp612-617, 2013
2. 学会発表
(国際学会)
- 1) Yasuhiko Miyata, Yuki Kojima, Hiroyuki

Nakamura, Hideyuki Yamamoto, Hiroatsu Iida, Haruhiko Ohashi, Yasue Hayakawa, Tomoko Okano, Hirokazu Nagai. Single-Institute Surveillance of Blood-Stream Infections by Stenotrophomas Maltophilia Among Patients with Hematological Diseases. 54th American Society of Hammatology, Dec 8-11, 2012, Atlanta, USA

- 2) Kazumi Hagiwara, Yuki Kojima, Yasuhiko Miyata, Hirakazu Nagai, Cytotoxic Effect of Bendamustine Combined with Kinase Inhibitors in Hematologic Cell Lines 54th American Society of Hammatology, Dec 8-11, 2012, Atlanta, USA

(国内学会)

- 1) 藤井 芙有, 大橋春彦, 山本秀行, 小島勇貴, 杉本恭子, 宮田泰彦, 加藤千明, 飯田浩充, 永井宏和. アザシチジンの長期投与を行った MDS の 1 例、第 1 回日本血液学会東海地方会、名古屋、平成 24 年 4 月 21 日
- 2) 中村裕幸、山本秀行、小島勇貴、杉本恭子、宮田泰彦、加藤千明、大橋春彦、飯田浩充、市原周、森谷鈴子、堀田知光、永井宏和. 異所性に MALT リンパ腫とマントル細胞リンパ腫様 B 細胞性増殖を認めた一例、第 52 回日本リンパ網内系学会総会、福島、平成 24 年 6 月 14-16 日
- 3) 中村あゆみ、山本秀行、小島勇貴、宮田泰彦、飯田浩充、野村敏治、永井宏和. 再発・難治性多発性骨髄腫に対するレナリドマイド治療の治療効果と有害事象の検討 第 37 回日本骨髄腫学会学術集会、京都、平成 24 年 7 月 7-8 日
- 4) 小島勇貴、萩原將太郎、山本秀行、上平朝子、味澤篤、北中明、田沼順子、岡田誠治、永井宏和. AIDS 関連 Burkitt リンパ腫の臨床的特徴と予後の検討 第 10 回日本臨床腫瘍学会学術集会、大阪、平成 24 年 7 月 26-28 日
- 5) 杉山圭司、小島勇貴、山本秀行、杉本恭子、宮田泰彦、加藤千明、飯田浩充、大橋春彦、堀田知光、永井宏和. 眼付属器 Follicular Lymphoma の検討 第 10 回日本臨床腫瘍学会学術集会、大阪、平成 24 年 7 月 26-28 日
- 6) 中井真由美、小島勇貴、吉田美紀、坪井理恵、小暮啓人、北川智余恵、永井宏和、坂英雄. 高齢者悪性リンパ腫患者の外来 R-CHOP 療法における安全性の検討 第 10 回日本臨床腫瘍学会学術集会、大阪、平成 24 年 7 月 26-28 日
- 7) 宮田泰彦、萩原和美、渡邊章子、永井宏和. 白血病細胞株において Bcl-2 の発現はストローマ細胞との接着により亢進し、薬剤耐性を誘導する 第 71 回日本癌学会学術総会 札幌、平成 24 年 9 月 19-21 日
- 8) 萩原和美、宮田泰彦、永井宏和. 血液腫瘍細胞に対するベンダマスチンとキナーゼ阻害剤併用による殺細胞効果の検討 第 71 回日本癌学会学術総会 札幌、平成 24 年 9 月 19-21 日
- 9) Naoto Ikeda, Kazutaka Sunami, Morio Sawamura, Hiromasa Niimi, Ilseung Choi, Michihiro Hidaka, Takuya Komeno, Shuichi Hanada, Shinichiro Yoshida, Takeshi Shimomura, Isao Yoshida, Makoto Takeuchi, Akiko Saito, Keizo Horibe, Hirokazu Nagai. The incidence of herpes zoster in bortezomib-treated multiple myeloma. 第 74 回日本血液学会学術集会、京都、平成 24 年 10 月 19-21 日
- 10) Hagiwara Kazumi, Miyata Yasuhiko, Hirokazu Nagai. Cytotoxicity of bendamustine combined with new generation kinase inhibitors in lymphoid cell lines. 第 74 回日本血液学会学術集会、京都、平成 24 年 10 月 19-21 日
- 11) Hideyuki Yamamoto, Yasuhiko Miyata, Hiroyuki Nakamura, Yuki Kojima, Kyoko Sugimito, Chiaki Kato, Hiroatsu Iida, Haruhiko Ohashi, Hirokazu Nagai. Clinical features and outcomes of intestinal aggressive B-cell lymphoma. 第 74 回日本血液学会学術集会、京都、平成 24 年 10 月 19-21 日
- 12) Yasuhiko Miyata, Hiroyuki Nakamura, Hideyuki Yamamoto, Yuki Kojima, Kyoko Sugimito,

Chiaki Kato, Hiroatsu Iida, Haruhiko Ohashi, Hirokazu Nagai. Retrospective analysis of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma in rituximab era. 第 74 回日本血液学会学術集会、京都、平成 24 年 10 月 19-21 日

13) Hiroyuki Nakamura, Yuki Kojima, Haruhiko Ohashi, Tomonobu Nakamura, Hideyuki Yamamoto, Kyoko Sugimito, Yasuhiko Miyata, Chiaki Kato, Hiroatsu Iida, Hirokazu Nagai. Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) after pneumococcal conjugate vaccination. 第 74 回日本血液学会学術集会、京都、平成 24 年 10 月 19-21 日

14) Keiji Sugiyama, Yuki Kojima, Hiroyuki Nakamura, Hideyuki Yamamoto, Kyoko Sugimito, Yasuhiko Miyata, Chiaki Kato, Hiroatsu Iida, Haruhiko Ohashi, Tomoko Okano, Yasue Hayakawa, Hirokazu Nagai. Retrospective analysis of blood-stream infections by *Stenotrophomonas maltophilia* in acute leukemia. 第 74 回日本血液学会学術集会、京都、平成 24 年 10 月 19-21 日

15) Yuki Kojima, Haruhiko Ohashi, Hiroyuki Nakamura, Hideyuki Yamamoto, Yasuhiko Miyata, Kyoko Sugimito, Chiaki Kato, Hiroatsu Iida, Hirokazu Nagai. Azacitidine treatment for patients with myelodysplastic syndrome: Single institute experience. 第 74 回日本血液学会学術集会、京都、平成 24 年 10 月 19-21 日

16) 長谷川祐太, 宮田泰彦, 中村裕幸, 山本秀行, 小島勇貴, 杉本恭子, 加藤千明, 飯田浩充, 大橋春彦, 永井宏和. R-DeVIC 療法施行中に Ifosfamide 脳症を呈した悪性リンパ腫の 1 例、第 218 回日本内科学会東海地方会例会、名古屋、平成 24 年 10 月 28 日

17) 富田保志, 永井宏和. 特異な肺血流シンチ画像を呈した呼吸不全を主訴とするびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫の 1 例 第 218 回日本内科学会東海地方会例会、名古屋、平成 24 年 10 月 28 日

18) 岡野朋子, 小川結加, 早川恭江, 飯田浩充, 永井宏和, 宮田泰彦. 血液疾患患者における *Stenotrophomonas maltophilia* 血流感染症の調査、第 66 回国立病院総合医学会、神戸、平成 24 年 11 月 17-18 日

19) 湯浅恵理, 岡野朋子, 下枝弘和, 飯田浩充, 永井宏和, 宮田泰彦. 骨髄穿刺液のフローサイトメトリ解析により早期からリンパ腫を強く疑った骨髄原発未分化大細胞性リンパ腫の 3 症例、第 66 回国立病院総合医学会、神戸、平成 24 年 11 月 17-18 日

20) 長谷川祐太, 宮田泰彦, 小林麗, 中村裕幸, 山本秀行, 小島勇貴, 杉本恭子, 加藤千明, 飯田浩充, 大橋春彦, 永井宏和. R-DeVIC 療法施行中に Ifosfamide 脳症を呈した悪性リンパ腫の 1 例、第 66 回国立病院総合医学会、神戸、平成 24 年 11 月 17-18 日

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 関連 BL(N=33)の全生存曲線

MST: median survival time, NR: not reached

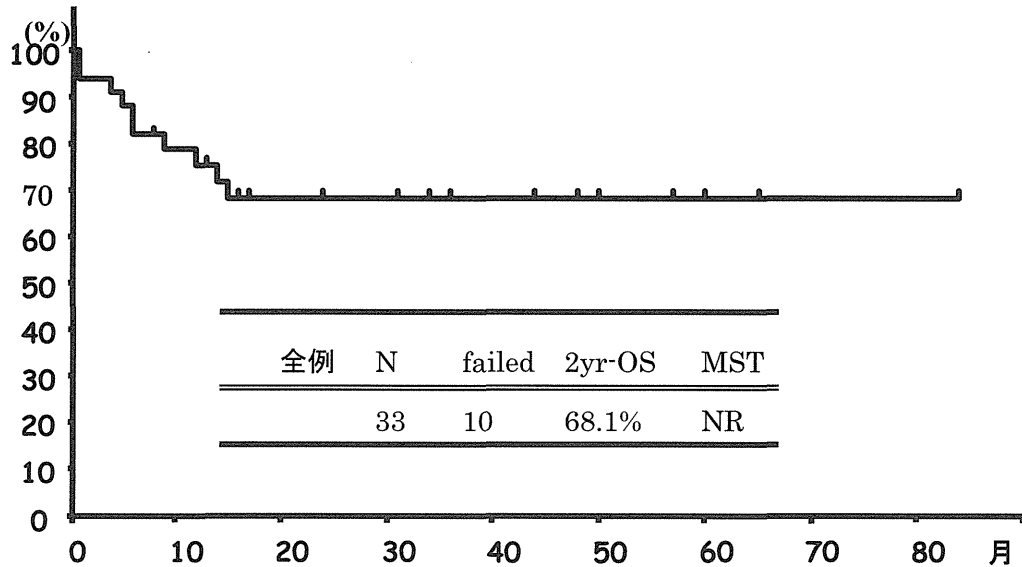
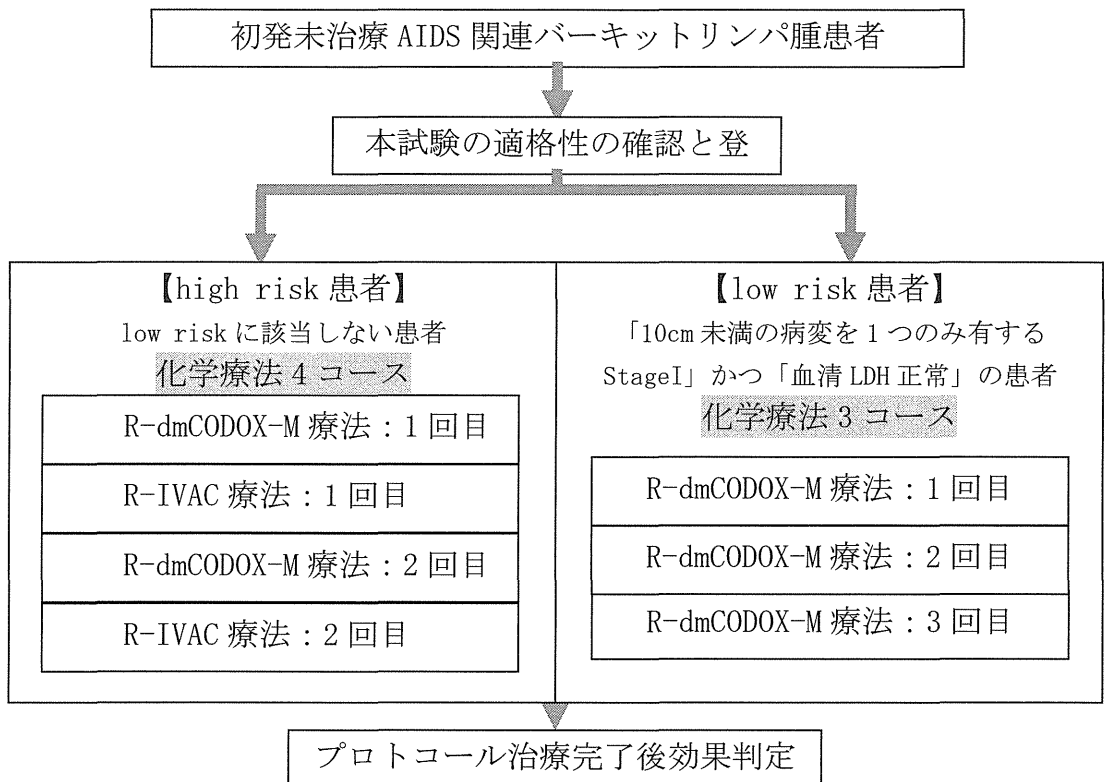


図2 AIDS 関連 BL に対する rituximab 併用 dose-modified CODOX-M/IVAC の臨床第2相試験のシェーマ



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た。試験期間中、登録施設 7 施設において 30 例以上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、本試験に参加した症例は 7 例にとどまった。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た。

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約 50%、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% である。よって、本研究では完全寛解が 65% に期待されると仮定した。閾値を 45%、有意水準 0.05 (片側)、検出力 0.80 として統計学的に必要なサンプル数を推計し、事後不適格や逸脱等の確率を 10% と仮定して、目標症例数は 42 例とした。

登録期間は 2012 年 11 月末までで、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 年間の追跡期間とした。

(倫理面への配慮)

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

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て (申請番号 678)、UMIN-CTR に臨床試験登録を行った上で開始した (登録番号 UMIN 000001452)。

C. 研究結果

1. 実施施設

2012 年 12 月現在、参加施設は次の 7 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)、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)、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)、国立病院機構九州医療センター免疫感染症科 (南留美)。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) 内に設置された。

2. 症例登録状況

過去のデータに基づいて症例数を予測していたものの、2012 年 12 月までに登録された症例は 7 例にとどまった。図 1 にこれまでの症例登録ペース、表 1 に症例が登録された施設と症例数を示す。

2012 年 11 月をもって予定していた登録が終了したが目標の症例数に達していなかったため、継続の是非について研究班内で協議した。その結果、今後も適切な患者数を確保することが難しいという結論となり、本試験は 2012 年 11 月をもって終了し、今後は登録された症例を追跡することとなった。

3. 登録症例の属性

登録された 7 症例の背景因子を表 2 に示す。年齢中央値は 45 歳、全例が Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) であった。7 例中 6 例が stage IV と進行しており、International Prognostic Index (IPI) も 5 例で High/High-Intermediate であった。

D. 考察

本試験への組み入れが 2009 年以来合計 7 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 つが挙げられた。

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ったが、症例数の減少や組織型の変化により、本臨床試験の継続自体が難しくなり、試験終了に至った。今後は観察研究に移行する予定である。

一方、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大変意義深い。このエイズリンパ腫診療ネットワークが更に発展し、非エイズ疾患も含めた悪性疾患全般の診療ネットワークにつながる事が期待される。

F. 健康危機情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Jialun Zhou, Junko Tanuma, Romanee Chaiwarith, Christopher K. C. Lee, Matthew G. Law, Nagalingeswaran Kumarasamy, Praphan Phanuphak, Yi-Ming A. Chen, Sasisopin Kiertiburanakul, Fujie Zhang, Saphonn Vonthanak, Rossana Ditangco, Sanjay Pujari, Jun Yong Choi, Tuti Parwati Merati, Evy Yuniastuti, Patrick C. K. Li, Adeeba Kamarulzaman, Van Kinh Nguyen, Thi Thanh Thuy Pham, Poh Lian Lim. Loss to Follow up in HIV-Infected Patients from Asia-Pacific Region:

Results from TAHOD. *AIDS Res Treat*

2012:375217-375226, 2012

- 2) Amit C. Achhra, Janaki Amin, Jennifer Hoy, Junko Tanuma, Thira Sirisanthana, David Nolan, Tuti Merati, and Michelle Giles. Differences in lipid measurements by antiretroviral regimen exposure in cohorts from Asia and Australia. *AIDS Res Treat* 2012:246280-246288, 2012
- 3) Ryogo Minamimoto, Junko Tanuma, Miyako Morooka, Kimiteru Ito, Momoko Okasaki, Yoko Miyata, Takuro Shimbo, Shinichi Oka, Kazuo Kubota. Interim FDG-PET/CT as a predictor of prognosis for HIV-related malignant lymphoma: Preliminary study. *Journal of Solid Tumors* 3(2):e1-9, 2013
- 4) Kunio Yanagisawa, Junko Tanuma, Shotaro Hagiwara, Hiroyuki Gatanaga, Yoshimi Kikuchi, Shinichi Oka. Epstein-Barr viral load in cerebrospinal fluid as a diagnostic marker of central nervous system involvement of AIDS-related lymphoma. *Internal Medicine* (accepted)

2. 学会発表

- 1) 林伸子、田沼順子、塩田ひとみ、山田里佳、大金美和、菊池嘉、岡慎一、五味淵秀人。円錐切除を施行した HIV 感染女性の HPV 感染の有無・進行度・予後について。第 26 回日本エイズ学会学術集会、2012 年 11 月 24-26 日、神奈川

H. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む)
なし

図1 登録症例数・症例登録集積ペース

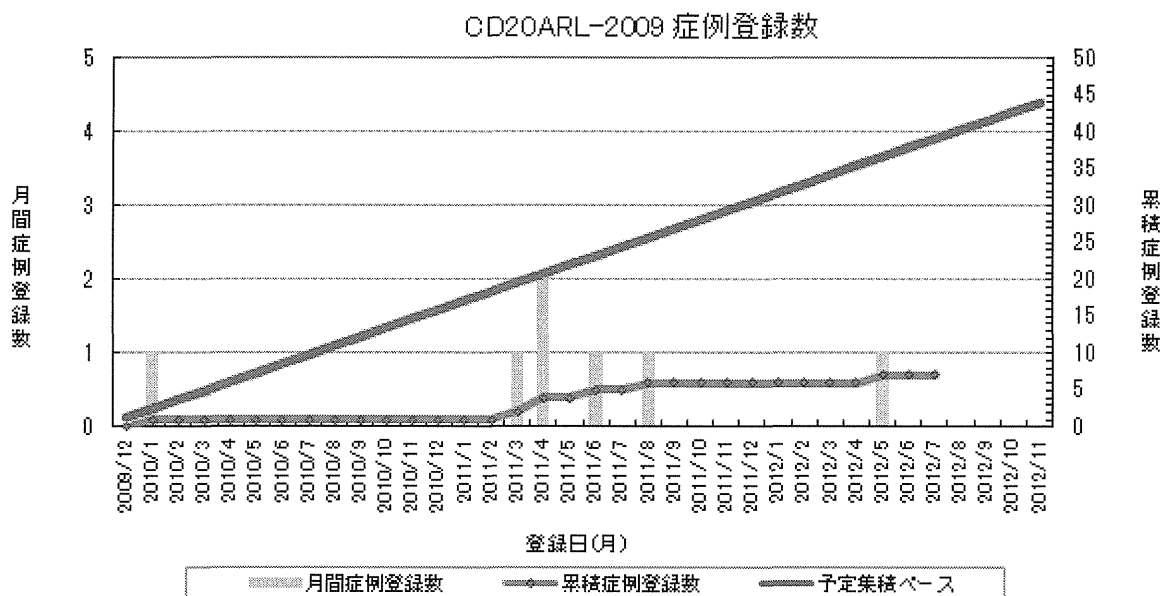


表1 施設別症例登録数

(登録のある施設のみ表示)

| No | 施設名 | 症例数 |
|----|-----------------|-----|
| 1 | 国立国際医療研究センター | 4 |
| 2 | 国立病院機構大阪医療センター | 1 |
| 3 | 東京医科大学病院 | 1 |
| 4 | 国立病院機構名古屋医療センター | 1 |
| 合計 | | 7 |

表2 治療前背景因子 (症例例)

1) 性別

| | |
|---|---|
| 男 | 7 |
| 女 | 0 |

2) 登録時年齢

| | |
|------|-------|
| 中央値 | 45 |
| 四分位点 | 44-51 |
| 範囲 | 35-61 |

3) 病理組織診 (WHO 分類)

| | |
|---------------------------------------|---|
| Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) | 7 |
| その他 | 0 |

4) Ann arbor 分類

| | |
|----|---|
| I期 | 1 |
|----|---|

| | |
|------|---|
| IV 期 | 6 |
|------|---|

5) B 症状

| | |
|----|---|
| なし | 3 |
| あり | 4 |

6) International Prognostic Index (IPI)

| | |
|------------------------|---|
| Low risk | 1 |
| Low-Intermediate risk | 1 |
| High-Intermediate risk | 3 |
| High risk | 2 |

難治性・再発性 HIV 関連血液腫瘍の実態調査および治療法開発

分担研究者 萩原将太郎 国立国際医療研究センター血液内科 医長

研究要旨 難治性・再発性HIV関連悪性リンパ腫の予後は極めて不良であるが強力な化学療法に引き続く自己末梢血幹細胞移植を用いることにより予後が改善する可能性が示されている。自己末梢血幹細胞移植による治療法の安全性と有効性を確かめるため多施設共同臨床第Ⅱ相試験を行っている。7施設でIRB承認を得ており、10例の仮登録と6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いない。また、HIV関連リンパ腫と非HIV関連リンパ腫の相違について検討するため、DNAメチル化プロファイリングをおこなった。クラスター分析により、HIV関連リンパ腫と非HIV関連リンパ腫との間には、有意な相違が認められた。更に化学療法に対する反応性の違いについてもDNAメチル化が関与している可能性が示唆された。

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、近年のエピジェネティクスに関する研究の進歩により、さまざまな癌においてDNAのメチル化が発がん重要な役割を果たしていることが判明しつつある。われわれはHIV関連リンパ腫におけるDNAメチル化プロファイルを分析し、その意義について考察した。

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HIV関連悪性リンパ腫に対して、ESHAP±リツキシマブあるいはICE±リツキシマブによるサルベージ療法を1-4コース施行する。サルベージ療法の骨髄回復期において自己末梢血幹細胞採取術を施行し、CD34陽性細胞 $2 \times 10^6/\text{kg}$ 以上を採取する。サルベージ療法により部分寛解以上の治療効果が得られた症例で、HAARTを併用しMEAM療法を前処置とし

た自己末梢血幹細胞移植を行う。Primary endpoint は2年生存率。Secondary endpoints は移植後100日目の生存率、各治療段階での寛解率、毒性の評価、採取率、生着率、CD4の数、HIV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関連リンパ腫におけるDNAメチル化プロファイリングの検討

近年のエピジェネティクスに関する研究の進歩により、さまざまな癌においてDNAのメチル化が発がん重要な役割を果たしていることが判明しつつある。われわれはHIV関連リンパ腫におけるDNAメチル化プロファイル进行分析し、その意義について考察した。

HIV関連リンパ腫に特異的なエピジェニック変化を調べるため、国立国際医療研究センターおよび都立駒込病院において診断された21例のHIV関連リンパ腫と非HIV関連リンパ腫31例について、パラフィン切片あるいは凍結検体からスタンダードDNeasy mini kit (QIAGEN) protocolによりDNAを抽出した。断片化したDNAはREPLI-g FFPE kit (QIAGEN)によりLigationを行った。イルミナ社のGoldenGate Methylation Cancer Panel I マイクロアレイおよびイルミナ社 Infinium HumanMethylation 450 BeadChip technology (450K)を用いてDNAメチル化プロファイル解析を行った。

(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、臨床研究に関する倫理指針に則り、既存病理標本における個人情報は連結不可能な匿名化を行う。新たに採取する病入り検体については、説明同意文書を用いて説明の上、文書での同意を得ることとした。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

学術雑誌等において公表する。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

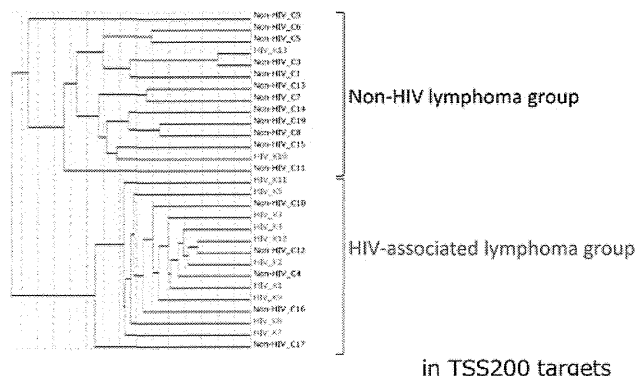
症例登録の状況は、仮登録症例10例、本登録6例である。現時点では問題となる有害事象の報告はなく、今後症例の蓄積を図って行く。

2. HIV関連リンパ腫におけるDNAメチル化プロファイリングの検討

HIV関連リンパ腫臨床検体と非HIV関連リンパ腫検体からゲノムDNAを抽出し、癌遺伝子や癌抑制遺伝子などの癌関連遺伝子CpG領域におけるDNAメチル化の網羅的解析を行い、クラスター分析による分類解析を行った。その結果、HIV関連リンパ腫は大きく2群に分類され、臨床病理的特徴により予後不良群(再発・難治)と治療反応良好群に大別される事が明らかになった。一方、非HIV関連リンパ腫は1群に分類された。HIV関連リンパ腫治療反応良好群と異なるメチル化レベルを示すCpG領域が存在するものの非HIV関連リンパ腫では似たメチル化パターンを示す。しかし、HIV関連リンパ腫予後不良群は治療反応良好群と比較して明確に異なるメチル化パターンを示す事を見いだした。この予後不良(再発・難治)HIV関連リンパ腫特異的なDNAメチル化パターンを示したCpG領域を抽出し、ノンパラメトリック統計解析法(Mann-Whitney U Test)により2群間でDNAメチル化レベルの差異が統計的有為

である事を確認すると共に、COBRA 法を用いた定量的解析により異なる DNA メチル化解析法でも同様の結果を示す事を確認した。

図 1. クラスタ分析



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 関連リンパ腫における DNA メチル化プロファイリングの検討

HIV 関連リンパ腫における DNA メチル化解析を行った。クラスタ分析では、非 HIV リンパ腫と異なるメチル化プロファイルを示すことが示唆された。HIV 関連リンパ腫のなかでも、メチル化プロファイルの違いにより 2 つのグループに分類された。この 2 グループは化学療法に対する反応性が異なることが示唆された。これらの知見から、HIV 関連リンパ腫の非 HIV リンパ腫との臨床像の違いが DNA メチルプロファイルの違いとも関連する可能性が示唆された。また、DNA メチル化プロファイリングは HIV 関連リンパ腫における予後予測に寄与できる可能性が示唆された。

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 6 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 関連リンパ腫における DNA メチル化プロファイリング

HIV 関連リンパ腫において DNA メチル化パターンは新たな診断法の開発に寄与する可能性が示唆された。また、今後、予後不良因子として特異的なメチル化遺伝子の特定により新規治療ターゲットの発見に結びつく可能性がある。

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) Hagiwara S, Yotsumoto M, Odawara T, Ajisawa A, Uehira T, Nagai H, Tanuma J, Okada S.

Non-AIDS-defining hematological malignancies in HIV-infected patients: an epidemiological study in Japan. AIDS 27(2) 279-283, 2013

2. 学会発表

Hagiwara S, Hishima T, Matsunaga A, Shimura M, Ishizaka Y. DNA methylation profiling in HIV-associated lymphoma, 第74回日本血液学会総会 京都

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
分担協力者 渡邊 大 国立病院機構大阪医療センター エイズ先端医療研究部
小泉 祐介、矢嶋 敬史郎 国立病院機構大阪医療センター 感染症内科

研究要旨 1. 血清/血漿中の腫瘍特異的メチル化 DNA についての研究
目的：悪性リンパ腫の新規バイオマーカーの開発のために、平成 23 年度に血清/血漿中の腫瘍特異的メチル化 DNA について検討を行い、MGMT (nested)・DAPK・p14・p16 の 4 つの遺伝子の methylation specific PCR (MSP) の測定系が得られた。今年度は、それらの測定系を用いて臨床検体における腫瘍特異的メチル化 DNA の検出を行った。方法：HIV 感染者を対象とし、血清もしくは血漿から遊離 DNA を精製し、bisulphite 処理後に MSP を行った。結果：28 例の HIV 感染者を対象とした。悪性腫瘍の合併のない 9 例および造血器腫瘍以外の悪性腫瘍を合併している 6 例ではメチル化 DNA は検出されなかった。一方、造血器腫瘍を合併した 13 症例中 6 例で MGMT,DAPK,p14,p16 いずれかのメチル化が検出された。考察：造血器腫瘍を合併した HIV 感染者においてのみ、腫瘍特異的メチル化 DNA が検出された。

2. HIV 感染者における形質芽細胞リンパ腫に関する研究

目的：HIV 感染者における形質細胞芽リンパ腫は、HIV 関連の悪性リンパ腫の中でも予後不良な疾患である。そこで、適切な診断と治療法の確立を目的に、多施設にアンケート調査を行い、後視的に検討する。方法：主なエイズ診療拠点病院を対象に症例のアンケート調査を実施した。結果：当院の倫理委員会で承認を得た。2013 年 1 月現在、回答のあった 6 施設の結果では、最近 2-3 年で患者数の増加がみられており、比較的高齢者で CD4 値が低値の症例に多く、節外病変の数も多かった。考察：今後、全登録症例について検討し、予後因子、適切な治療方針について更なる解析を行う。

1. 血清/血漿中の腫瘍特異的メチル化 DNA についての研究

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。平成 23 年度に血清/血漿中の腫瘍特異的メチル化 DNA について検討を行い、MGMT (nested)・DAPK・p14・p16 の 4 つの遺伝子の methylation specific PCR (MSP) の測定系が得られた。そこで今年度は、それらの測定系を用いて種々の HIV 感染者の血清/血漿中の腫瘍特異的メチル化 DNA の検出を試みた。

B. 研究方法

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 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・血漿の解析については、血清・血漿 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)

研究の遂行に関しては、当院の倫理委員会に相当する受託研究審査委員会で承認を得た(承認番号 11031)。いずれも個人情報の取り扱いについては厳重に行った。また、検体採取に対しては文書同意を得た。

C. 研究結果

当院に通院中の HIV 感染者 28 例を対象とした。悪性腫瘍の合併がない症例が 9 例、造血器腫瘍以外の悪性腫瘍の合併が 6 例、造血器腫瘍の合併が 13 例であった(表 1)。悪性腫瘍の合併のない症例と造血器腫瘍以外の症例においては腫瘍特異的メチル化 DNA は検出されなかった。一方、造血器腫瘍を合併した 13 症例では 6 例に腫瘍特異的メチル化 DNA を認めた。造血器腫瘍症例におけるメチル化 DNA の検出の有無、解析時期、転帰を表 2 に示した。死亡は 8 例、腫瘍死は 6 例であった。図 1 に転帰と腫瘍特異的メチル化 DNA の有無に関するクロス表を示した。腫瘍特異的メチル化 DNA を検出した症例で死亡例が多い傾向を認めた。

D. 考察

今年度は当院に通院中の HIV 感染者を対象に血清/血漿の遊離 DNA における腫瘍特異的メチル化 DNA の検出を行った。造血器腫瘍を合併し

ている症例のみで、腫瘍特異的メチル化 DNA が検出された。他の悪性腫瘍では検出されず、造血器腫瘍のみで検出された理由として、腫瘍量の差異、骨髄転移や白血化等が考えられた。いずれにしても、HIV 感染症における造血器腫瘍は生命予後に大きく関与しており、早期診断に有用である可能性が示唆された。造血器腫瘍の組織型や進行度等の臨床指標との関連性については、十分な症例数が確保できなかったため、検討できていない。今後、解析数を増やすとともに、腫瘍特異的メチル化 DNA の検出の意義についても検討したい。

E. 結論

造血器腫瘍を合併している HIV 感染者のみで血清/血漿中の遊離 DNA における腫瘍特異的メチル化 DNA が検出された。

表 1 HIV 感染者における血漿・血清を用いたメチル化 DNA の検出

| 悪性腫瘍合併の有無 | 解析症例数 | メチル化を検出した症例数 |
|-----------|-------|--------------|
| なし | 9 例 | 0 例 |
| 造血器腫瘍以外* | 6 例 | 0 例 |
| 造血器腫瘍 | 13 例 | 6 例 |

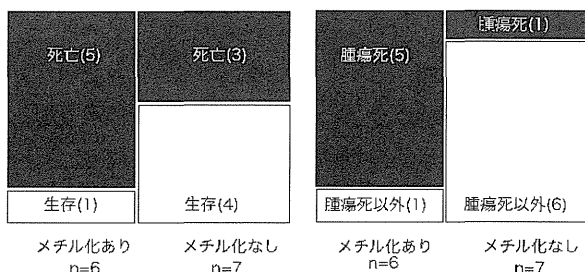
*消化器癌 3 例、肝細胞癌、精巣腫瘍、外耳癌

表 2 造血器腫瘍の症例における血漿・血清を用いたメチル化 DNA の検出

| | メチル化 | 解析時期 | 転帰 | 腫瘍死の有無 |
|-------|------|------|----|--------|
| 症例 1 | U | 診断時 | | |
| 症例 2 | M | 治療後 | 死亡 | 腫瘍死 |
| 症例 3 | U | 治療後 | 死亡 | |
| 症例 4 | M* | 診断時 | 死亡 | 腫瘍死 |
| 症例 5 | U | 診断時 | 死亡 | 腫瘍死 |
| 症例 6 | M | 治療後 | 死亡 | 腫瘍死 |
| 症例 7 | U | 診断時 | 死亡 | |
| 症例 8 | M | 診断時 | 死亡 | 腫瘍死 |
| 症例 9 | U | 治療後 | | |
| 症例 10 | M | 診断時 | 死亡 | 腫瘍死 |
| 症例 11 | M* | 診断時 | | |
| 症例 12 | U | 診断時 | | |
| 症例 13 | U | 診断時 | | |

* : faint band

図 1 メチル化 DNA の検出と転帰との関連



() は症例数

2. HIV 感染者における形質芽細胞リンパ腫に関する研究

A.研究目的

抗 HIV 治療の進歩と共に、HIV 感染者の生命予後は飛躍的に改善した。AIDS 関連日和見感染症の発症頻度、死亡率はともに低下したが、悪性腫瘍の頻度が増加している。特に悪性リンパ腫は、HIV 感染者では健常人の 200-600 倍の頻度で生じるとされており、本邦でも急激に増加して大きな問題となっている。

形質芽細胞リンパ腫（Plasmablastic lymphoma、以下 PBL）は、AIDS など高度免疫不全患者に生じる稀な疾患であり、標準治療を行っても治療反応性が不良で非常に予後が悪く、病態の解明・治療法の確立が望まれる。本研究は、HIV 感染者における PBL の疫学、病態、治療、予後についてアンケート調査によって詳細に解析し、今後の診療に寄与することを目的とする。

B.研究方法

エイズ診療基幹病院を受診した HIV 感染者のうち、平成 7 年 1 月から平成 24 年 12 月までに施設病理診あるいは中央病理診断にて PBL と診断された症例を対象とした。各病院に調査票を送付し、診療録より病理所見、検査所見、臨床情報を収集し後方視的に解析する。

調査項目は以下の通りである。

年齢、性別、国籍、HIV 感染リスク、AIDS 既往歴、抗 HIV 療法の有無、身体機能評価（ECOG PS）、血液検査結果（CD4 数、HIV ウイルス量、LDH、可溶性 IL-2 レセプター、EBV 抗体価、血中 EBV-DNA 定量）、年齢調整国際予後指標（Age adjusted IPI）、臨床病期、リンパ節・節外病変の部位、巨大腫瘍病変（Bulky Mass）の有無、病理診断・遺伝子診断のために施行した検査（免疫染色、CD45・CD38 ゲートに

よる表面マーカー、染色体検査）、選択した治療法と施行コース数、化学療法の効果判定、治療関連有害事象・治療関連死亡の有無と種類、再発の有無、生存期間、無増悪生存期間

（倫理面への配慮）

1) 研究対象者に対する人権擁護上の配慮

研究の遂行に関しては、当院の倫理委員会に相当する受託研究審査委員会で承認を得た（承認番号 12037）。診療記録は、氏名・生年月日・住所などの個人情報削除し、代わりに新しく符号をつける連結不可能匿名化を行う。氏名と符号との関係に対応させた対応表は各施設にて厳重に保管し、対応表は大阪医療センターには送付しない。研究期間の終了をもって資料の利用を中止し、診療情報から収集した資料は大阪医療センター感染症内科にて、対応表は各施設にて厳重に保管する。

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、研究対象者が医学上の利益・不利益を得ることはない。

C.研究結果

1. 参加施設

2013 年 1 月現在、参加施設は次の 8 施設である。施設名(施設代表者)：国立国際医療研究センター病院血液内科（萩原将太郎）、都立駒込病院感染症科（味澤篤）、東京医科大学附属病院臨床検査部（四本美保子）、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感染症内科（上平朝子）、大阪市立総合医療センター血液内科（小川吉彦）、福井大学医学部附属病院血液内科（池ヶ谷諭史）、川崎医科大学附属病院血液内科（和田秀穂）

2. アンケートの進捗状況

本研究は 2012 年 9 月 18 日当院倫理委員会にて承認を受けた。倫理委員会承認

のあと各病院にアンケートを送付し、2013年1月の時点で6施設から回答を得ている。全8施設からの合計登録症例数は24例の予定である。病理所見については現時点で全例把握しており、年度内に詳細な臨床情報も集計し解析する。

3. 解析結果

2013年1月現在の多施設調査の結果を示す。

①診断時期:1999年1名、2002年1名、2003年1名、2004年1名、2005年2名、2006年1名、2007年1名、2010年3名、2011年3名、2012年8名と増加傾向にあった。

(図1)

②年齢分布:10歳代0名、20歳代1名、30歳代6名、40歳代5名、50歳代9名、60歳以上0名(平均年齢45.4歳)であった。

③発症時CD4数(μL):1-50が10名(48%)、51-100が4名(19%)、101-200が4名(19%)、201-350が2名(9%)、351-500が1名(5%)、501以上が0名であった。

④病変部位:リンパ節病変は11例(全症例の52%)に認め、頸部8例(38%)、胸部4例(19%)、腹部4例(19%)であった。

節外病変では口腔が9例(43%)と最多で、骨髄7例(20例中、35%)、胃5例、中枢神経4例(17例中、24%)、直腸2例と続いた。

⑤免疫染色:各マーカーの陽性率は、EBER 100%、MUM1 91%、CD38 90%、CD10 75%、CD138 75%、CD79a 53%、CD30 50%、bcl-2 33%であった。

今後、アンケートを全て回収し、治療内容、予後、生存期間などの臨床情報についても解析を行う。

D. 考察

現時点で本研究より得られた知見として、HIV患者におけるPBLは、近年急増していた。これは、当研究班では国立国際医療研究センター、国立大阪医療センター、都立駒込病院、名古屋医療センターの症例に関しては過去に遡って病理標本を全例再検討しているため、ここ数年

でのPBL急増の理由は診断基準が問題ではないと考えられる。また、高齢かつCD4値が著明に低下した症例に多い傾向があったが、これは既存の報告と合致していた。発症部位では比較的節外病変が多く、エイズ関連リンパ腫全般の特徴と同様であった。

今後、治療とそのアウトカム、予後因子などのデータ解析を行い、適切な治療方針について検討する。

E. 結論

HIV患者におけるPBLはここ数年で飛躍的に増加しており、臨床現場でもマネジメントに苦慮することが多い。このような中、PBLに関して24名と比較的まとまった数の症例をアンケート調査することにより本疾患の病態を詳細に解明し、現場の医師に役立つ情報提供が可能であると考えられる。

F. 健康危機情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

2. 学会発表

1)小泉祐介、矢嶋敬史郎、渡邊大、児玉良典、上平朝子、大田泰徳、白阪琢磨 AIDS 関連 DLBCL の治療中に Plasmablastic lymphoma を合併し、BD 療法を施行した一例. 第74回日本血液学会学術集会 2012年10月19-21日 京都

2)小泉祐介、矢嶋敬史郎、渡邊大、児玉良典、上平朝子、大田泰徳、白阪琢磨 当科で経験した Plasmablastic lymphoma(PBL)の3例. 第26回日本エイズ学会学術集会・総会 2012年11月24-26日 横浜

H. 知的所有権の出願・取得状況(予定を含む):なし