

HIV 感染症に合併するリンパ腫発症危険因子の探索と治療法確立に向けた 全国規模多施設共同研究の展開

分担研究者 永井宏和 国立病院機構名古屋医療センター 血液・腫瘍研究部長

研究要旨 AIDS 関連バーキットリンパ腫に対する標準的治療法確立を目的とし後方視的調査研究と前方視的介入研究を行った。AIDS 関連バーキットリンパ腫の全国的調査研究（cART 時代）により、本邦における当該疾患の予後が、非 AIDS バーキットリンパ腫と同様の高強度化学療法を導入することにより良好となっていることが明らかになった。この調査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 rituximab 併用 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。

A. 研究目的

AIDS 関連のバーキットリンパ腫 (Burkitt lymphoma: BL) の発症は CD4 数に関わらず HIV 患者に併発するとされ、cART 時代においてもその頻度は低下していない。BL は極めて急速な病勢を示すが、化学療法剤の感受性が高く、高強度の化学療法により高い確率で治癒が期待できる疾患である。しかし当疾患に対する標準的治療法は確立されていない。AIDS 関連 BL は AIDS 関連リンパ腫の中でびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫に次いで多い頻度であり、標準的治療を確立することは急務である。

本研究は後方視的調査研究にて本邦における AIDS 関連 BL の治療実態と治療成績を詳細に解析し、そのデータに元づいた治療法開発を包括的に行うことを目的とする。

B. 研究方法

後方視的調査研究

本邦において 2002 年 1 月から 2010 年 7 月までに発症した AIDS 関連 BL を対象とし後方視的解析を行った。

収集データ項目：年齢、性別、エイズの既往（種類）、BL 発症前の HAART 療法の有無、BL の発症時の日和見疾患の有無（種類）、BL の発症時の HIV ウイルス量、BL 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、BL 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 BL 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

前方向的臨床第 2 相試験

後方視的解析から有力な治療法として候補となった rituximab 併用高強度化学療法の安全性と有効性を検証する臨床第 2 相試験を行う。

治療プロトコールとして rituximab 併用 dmCODOX-M/IVAC 療法 (cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, high-dose methotrexate/ ifosfamide, etoposide, high-dose cytarabine) を選択した。

Primary endpoint :

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

Secondary endpoint :

リスク別 2 年 PFS、2 年全生存率、有害事象発生頻度、日和見疾患発生頻度

対象：初発無治療 AIDS 関連 BL、適切な臓器機能を有し、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 1 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。

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。

(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

後方視的調査研究

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%に認められた。23 例 (70%) に AIDS の既往を認めた。パ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。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 2)。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 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。

この後方視的解析および非エイズ BL の標準的治療戦略、海外での治療研究(後方視的解析)から臨床第 2 相試験は rituximab 併用 dmCODOX-M/IVAC 療法を治療法として推奨した。前方向的臨床第 2 相試験

「未治療の AIDS 関連パーキットリンパ腫に対する Rituximab 併用 dmCODOX-M/IVAC 療法の有用性に関する多施設共同臨床第 II 相試験」を開始する。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。プロトコル案がブ

ロトコル検討委員にて承認が得られたため、フルプロトコルの作成を行った。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症例登録予定である。

D. 考察

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が適応された症例群は良好な寛解率と生存率を示した。cART 併用下では高強度治療法は高い 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。AIDS 関連 BL においては非関連症例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 cART を併用して十分施行可能であると考えられた。

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。非エイズ BL に対する現在の治療戦略の状況も考慮し AIDS 関連 BL に対して dmCODOX-M/IVAC 療法 + rituximab の有効性と安全性の検証を目的とした臨床第 2 相試験は重要であると考えられる。

E. 結論

本研究で行った全国的後方視的解析にて 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明らかとなった。当疾患に対して有望であると示唆された dmCODOX-M/IVAC 療法 (rituximab 併用)の有用性と安全性を臨床第 2 相試験にて検証する。

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) 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*. 102(9):1698-705, 2011
 - 9) 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
 - 10) Nagai H, Ogura M, Kusumoto S, Takahashi N, Yamaguchi M, Takayama N, Kinoshita T, Motoji T, Ohyashiki K, Kosugi H, Matsuda S, Ohnishi K, Omachi K, Hotta T; Cladribine combined with rituximab (R-2-CdA) therapy is an effective salvage therapy in relapsed or refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Eur J Haematol*. 86(2):117-23, 2011
 - 11) Nagai H, Odawara T, Ajisawa A, Hagiwara S, Watanabe T, Uehira T, Uchiumi H, Yotsumoto M, Miyakawa T, Watanabe A, Kambe T, Konishi M, Saito S, Takahama S, Tateyama M, Okada S; Whole brain radiation alone produces favourable outcomes for AIDS-related primary central nervous system lymphoma in the HAART era. *Eur J Haematol*. 84(6):499-505, 2010
 - 12) Iida S, Chou T, Okamoto S, Nagai H, Hatake K, Murakami H, Takagi T, Shimizu K, Lau H, Takeshita K, Takatoku M, Hotta T; Lenalidomide plus dexamethasone treatment in Japanese patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Int J Hematol*. 92(1):118-26, 2010
 - 13) Ohmachi K, Ando K, Ogura M, Uchida T, Itoh K, Kubota N, Ishizawa K, Yamamoto J, Watanabe T, Uike N, Choi I, Terui Y, Usuki K, Nagai H, Uoshima N, Tobinai K; The Japanese Bendamustine Lymphoma Study Group. Multicenter phase II study of bendamustine for relapsed or refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma and mantle cell lymphoma. *Cancer Sci*. 101(9): 2059-64, 2010
 - 14) Kubota T, Moritani S, Yoshino T, Nagai H, Terasaki H; Ocular adnexal marginal zone B cell lymphoma infiltrated by IgG4-positive plasma cells. *J Clin Pathol*. 63(12):1059-65, 2010
 - 15) 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
 - 16) 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
 - 17) 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
 - 18) 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
 - 19) 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」 金倉謙、木崎昌弘、鈴木律朗、神田善伸編 中外医学社 pp329-334, 2012
 - 20) 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, 2012
 - 21) 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, 2012
 - 22) 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 南江堂 pp38-43, 2012
 - 23) 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
 - 24) 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
 - 25) 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
 - 26) 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, 2011
 - 27) 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, 2011
 - 28) 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
 - 29) 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
 - 30) 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
 - 31) 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
 - 32) 永井宏和. 腫瘍崩壊症候群の病態と治療 *Medicament News* 2068 号、7-8, 2011
 - 33) 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

- 34) 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
- 35) 永井宏和 Hodgkin リンパ腫の治療。「血液診療エキスパート 悪性リンパ腫」 金倉謙編 中外医学社 pp217-230, 2010
- 36) 永井宏和 ホジキンリンパ腫。「血液疾患最新の治療 2011-2013」 直江知樹、小澤敬也、中尾眞二編 南江堂 pp224-227, 2010
- 37) 永井宏和 54 歳女性、IPI high-intermediate のびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫がある。移植を行うのがいいか。さてどうしよう？「造血器腫瘍治療 これは困ったぞ、どうしよう！2 版」押味和夫 監修 中外医学社 pp171-174, 2010
- 38) 永井宏和 Stage III の濾胞性リンパ腫で、R-CHOP 療法後に再発した。さてどうしよう？
「造血器腫瘍治療 これは困ったぞ、どうしよう！2 版」押味和夫 監修 中外医学社 pp184-188, 2010
- 39) 永井宏和 PNP 阻害剤（フォロデシン）による T 細胞性リンパ腫の治療と開発状況
「血液疾患における分子標的治療 ドラッグラグ解消に向けて」堀田知光編 血液フロンティア別冊 20(S-1) 医薬ジャーナル社 pp 179-182, 2010
- 40) 永井宏和 Follicular lymphoma, Grade 1, 2 に対するリツキサン単独を用いた治療のエビデンス。Advanced stage におけるリツキサン(リツキシマブ)は単独か併用か？
「EBM がん化学療法・分子標的療法 2011-2012」西條長宏 監修 中外医学社 pp497-502, 2010
- 41) 永井宏和 マントル細胞リンパ腫の分子病態と治療戦略。血液腫瘍科、60 (4) 506-513, 2010
- 42) 永井宏和 臨床医から見る分子標的治療薬のメディカルニーズ～悪性リンパ腫～. PHARMSTAGE、10(2)48-50, 2010
- 43) 永井宏和 濾胞性リンパ腫—治療戦選択のポイント.臨床血液、51(10) 37-46, 2010
- 44) 永井宏和 悪性リンパ腫における分子病態解明の進歩。Myeloma & Lymphoma, 2: 12-15, 2010
- 4) Hideyuki Yamamoto, Shotaro Hagiwara, Yuki Kojima, Tomoko Uehira, Atsushi Ajisawa, Akira Kitanaka, Junko Tanuma, Seiji Okada, Hirokazu Nagai. Rituximab Did Not Improve Clinical Outcomes In AIDS Related Burkitt Lymphoma. 53rd American Society of Hammatology, Dec 10-13, San Diego USA
- 5) Prox1 suppressed tumor cell growth by the down regulation of PKCbII 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
- 6) Igarashi T, Murayama K, Itoh K, Kurosawa M, Nagai H, Watanabe T, Tobinai K. Eight weekly infusions of rituximab (R) for relapsed patients (pts) with indolent B-cell lymphoma mostly pretreated with R: A Japanese multicenter phase II study. 46th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, June 4-8, 2010, Chicago, USA
- 7) Nagai H, Suzuki Y, Moritani S, Imoto N, Kihara R, Aoki E, Kato C, Yokozawa T, Ohashi H, Hamaguchi M, Ichihahara S, Hotta T. Poorer prognosis of intermediate BL/DLBCL compared to Burkitt lymphoma in rituximab era: A retrospective analysis with clinical and pathological features. 15th Congress of European Hematology Association, June 10-13, 2010, Barcelona, Spain
- 8) Tsukasaki K, Ogura M, Nagai H, Taguchi J, Suzuki T, Maruyama D, Uchida T, Oyama T, Hotta T, Tobinai T. Phase I Study of Forodesine (BCX1777), An Oral PNP Inhibitor In Patients with Relapsed or Refractory T/NK Malignancies. 52th Annual Meeting of the American Society of Hematology (Orland, USA) Dec.4-7, 2010
- 9) Morisima S, Yamamoto K, Kimura H, Iwata S, Kinoshita T, Nagai H, Sugiura I, Tsushita K, Kagami Y, Miyamura K, Kuzushima K, Nakamura S, Morishima Y. Increased Peripheral T Cell Response to EBV-Infected Cells with Frequent Detection of EBV-DNA In Plasma and Viral mRNA In Peripheral B-Cells In Immunocompetent EBV-Positive Diffuse Large B-Cell Lymphoma Patients. 52th Annual Meeting of the American Society of Hematology (Orland, USA) Dec.4-7, 2010
- 10) Itoh K, Ando K, Ogura M, Ishizawa K, Watanabe K, Uike N, Terui Y, Usuki K, Nagai H, Uoshima N, Kubota N, Ohmachi K, Uchida T, Yamamoto J, Choi I, Tobinai T. Durable Responses with Bendamustine Monotherapy In Patients with Relapsed/Refractory Indolent B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma (B-NHL) and Mantle-Cell Lymphoma (MCL): Updated Follow-up Data From a Japanese Multicenter Phase II Study. 52th Annual Meeting of the American Society of Hematology (Orland, USA) Dec.4-7, 2010
- (国内学会)
- 1) 藤井英有, 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來 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ー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
- 21) 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
- 22) 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
- 23) 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
- 24) 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
- 25) 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
- 26) 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
- 27) 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
- 28) 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
- 29) 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
- 30) 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
- 31) 玉利洋介、小島勇貴、森谷鈴子、井本直人、青木恵津
子、加藤千明、横澤敏也、大橋春彦、堀田知光、永井
宏和 血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫に胸水貯留とし
て発症した EB ウイルス関連 B 細胞性リンパ腫の 1 例
第 50 回日本リンパ網内系学会総会、平成 22 年 6 月
18-19 日、新潟
- 32) 永井宏和 濾胞性リンパ腫—治療選択のポイント 第
72 回日本血液学会学術集会、9 月 24-26 日 2010、横
浜
- 33) Imai F, Kojima Y, Imoto N, Aoki E, Kato C, Miyata Y,
Ohashi H, Yokozawa T, Hotta T, Nagai H Myoclonus
attack possibly caused by high dose melphalan in multiple
myeloma. 第 72 回日本血液学会学術集会、9 月 24-26
日 2010、横浜
- 34) Itoh K, Igarashi T, Kurosawa M, Nagai H, Watanabe T,
Tobinai K. Eight weekly infusions of rituximab (R)
monotherapy for relapsed pts with indolent B-cell
lymphoma. 第 72 回日本血液学会学術集会、9 月 24-26
日 2010、横浜
- 35) Ishizawa K, Yamamoto J, Ando K, Ohmachi K, Ogura M,
Uchida T, Itoh K, Kubota N, Watanabe T, Uike N, Choi I,
Terui Y, Usuki K, Nagai H, Uoshima N, Tobinai K. Phase
2 study of bendamustine for relapsed or refractory
indolent B-NHL and mantle cell lymphoma. 第 72 回日本
血液学会学術集会、9 月 24-26 日 2010、横浜
- 36) Imoto N, Kihara R, Kojima Y, Miyata Y, Moritani S, Aoki
E, Kato T, Yokozawa T, Ohashi H, Hotta T, Nagai H
MTX-associated LPD in rheumatoid arthritis; A single
institute experience. 第 72 回日本血液学会学術集会、9
月 24-26 日 2010、横浜
- 37) Kojima Y, Imoto N, Miyata Y, Aoki E, Kato C, Yokozawa
T, Ohashi H, Hotta T, Nagai H. Primary orbital diffuse
large B-cell lymphoma: Clinical features of 9 patients. 第
72 回日本血液学会学術集会、9 月 24-26 日 2010、横
浜
- 38) 助田葵、横澤敏也、小島勇貴、井本直人、宮田泰彦、
青木恵津子、加藤千明、大橋春彦、永井宏和 臍帯血
移植後に 2 度の髄外再発を来した t(10;11)染色体異
常を有する AML の 1 例 第 64 回国立病院総合医学
会、平成 22 年 11 月 26-27 日、福岡
- 39) 國島伸治、山村喜美、永井宏和、堀部敬三、澤村守夫、
下村壮司、岩井朝幸、岡村精一 NHO ネットワーク
共同研究—先天性血小板減少症の診断ガイドライン
作成に関する研究— 第 64 回国立病院総合医学会、
平成 22 年 11 月 26-27 日、福岡

H. 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 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

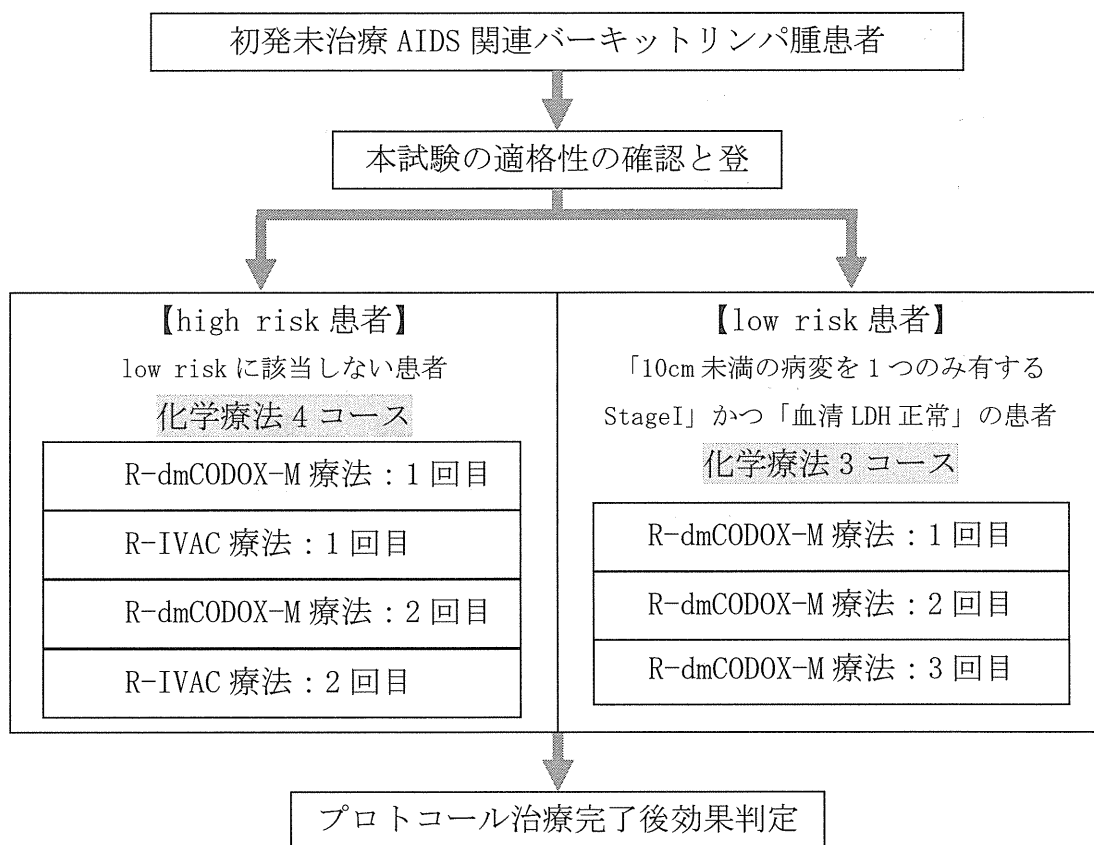


図2 本邦の後方視的解析における AIDS バーキットリンパ腫全例(N=33)の全生存曲線
MST: median survival time, NR: not reached

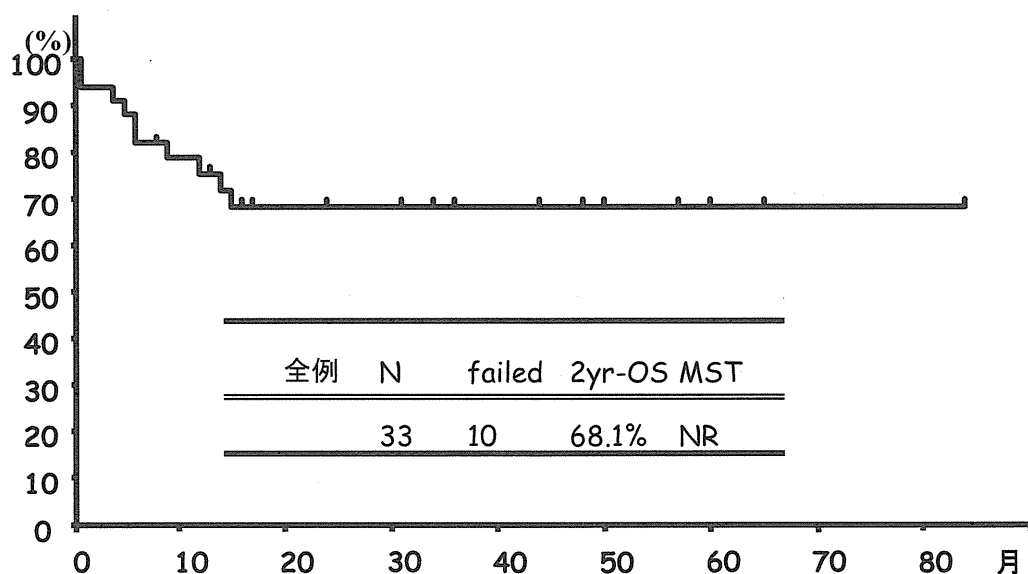
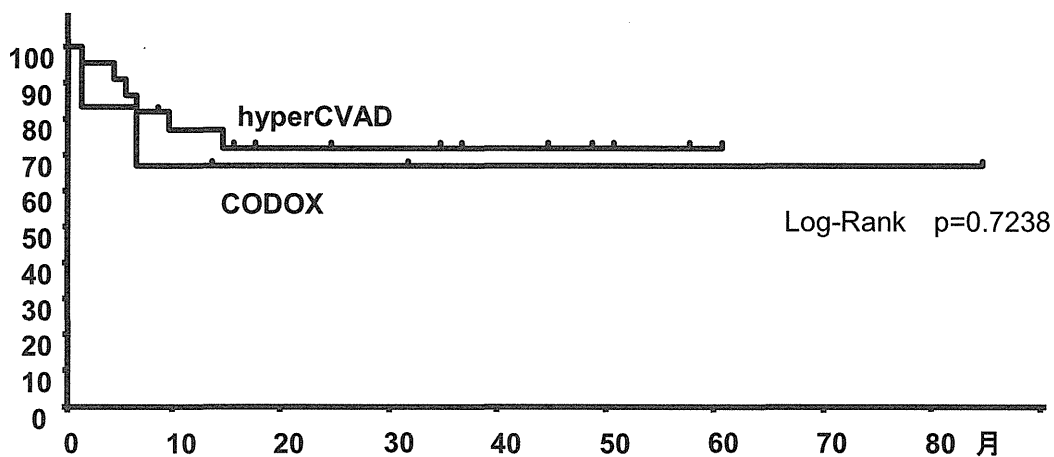


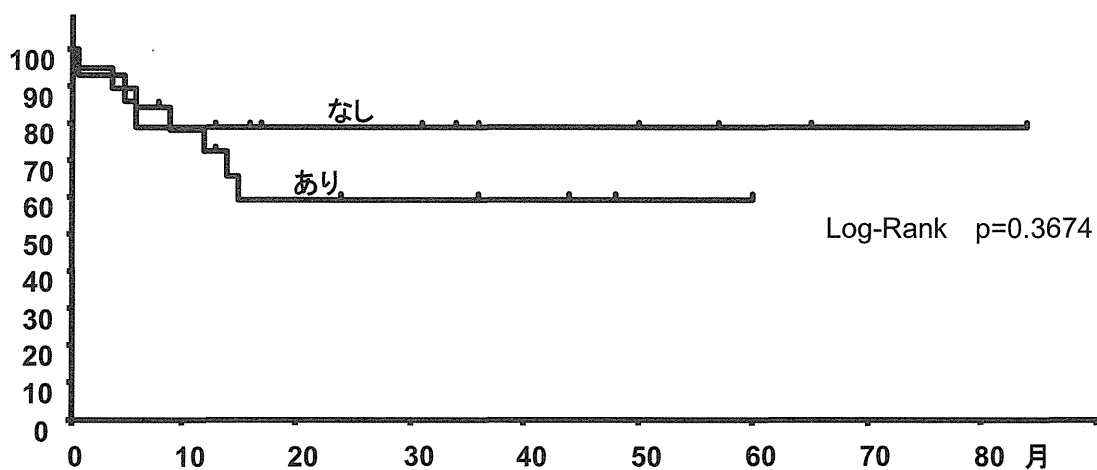
図3 本邦の後方視的解析における AIDS バーキットリンパ腫の治療法別の全生存曲線
MST: median survival time, NR: not reached



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

図4 本邦の後方視的解析における AIDS バーキットリンパ腫の 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。パ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 年間を追跡期間とした。

(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ベ

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いくこと、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ことを期待される。

F. 健康危機情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表
(H22 年度)

なし

(H23 年度)

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-naïve 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 (H24 年度)
- 1) Zhou J, Tanuma J, Chaiwarith R, Lee CK, Law MG, Kumarasamy N, Phanuphak P, Chen YM, Kiertiburanakul S, Zhang F, Vonthanak S, Ditangco R, Pujari S, Choi JY, Parwati Merati T, Yuniastuti E, Li PC, Kamarulzaman A, Nguyen VK, Thuy Pham TT, Lim PL. Loss to Follow up in HIV-Infected Patients from Asia-Pacific Region: Results from TAHOD. *AIDS Res Treat* 2012:375217-375226, 2012
- 2) Achhra AC, Amin J, Hoy J, Tanuma J, Sirisanthana T, Nolan D, Merati T, Giles M. Differences in lipid measurements by antiretroviral regimen exposure in cohorts from Asia and Australia. *AIDS Res Treat* 2012:246280-246288, 2012
- 3) Minamimoto R, Tanuma J, Morooka M, Ito K, Okasaki M, Miyata Y, Shimbo T, Oka S, Kubota K. 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) Yanagisawa K, Tanuma J, Hagiwara S, Gatanaga H, Kikuchi Y, Oka S. 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

(国内学会)

(H23 年度)

- 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、萩原将太郎. 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

(H24 年度)

- 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

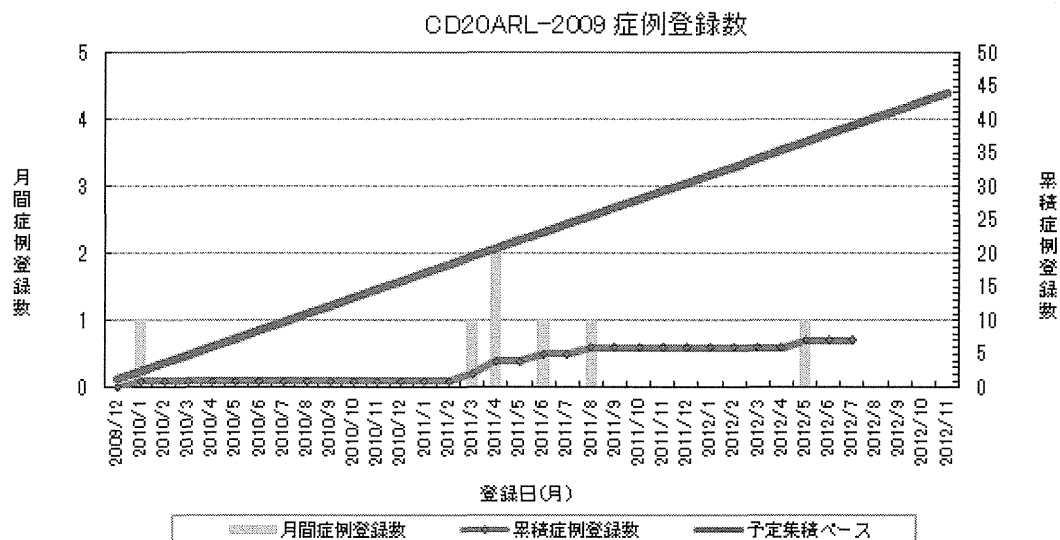


表1 施設別症例登録数
(登録のある施設のみ表示)

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)

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。

非AIDS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。

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。HIV関連リンパ腫におけるDNAメチル化については未知の部分が多く、その臨床的意義は不明である。ゲノムワイドな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。

また、HIV感染者の生命予後改善に伴い非AIDS指標疾患の悪性腫瘍の増加が問題になっている。日本におけるHIV関連血液悪性腫瘍の実態は不明であるため、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を分析し、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ネティ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。

3. HIV 関連血液悪性腫瘍についての全国調査

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。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、個人情報は連結不可能な匿名化を行う。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

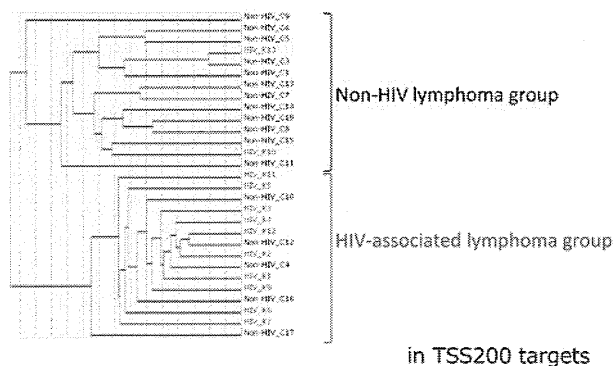
がん・感染症センター 都立駒込病院

症例登録の状況は、仮登録症例 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いく。

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意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。



上図：HIV 関連および非 HIV 関連リンパ腫における DNA メチル化プロファイルにおけるクラスター分析

3. 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%）、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 6 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。
 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。クラスター分析では、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。

3. 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 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。

3. HIV 関連血液悪性腫瘍についての全国調査
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
3. HIV 関連血液悪性腫瘍の全国調査
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
3)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, Okada S. Clinical characteristics of human immunodeficiency virus-associated Hodgkin lymphoma patients in Japan. *Int J Hematol*. 2012 Aug;96(2):247-53. Epub 2012 Jul 1.
4)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
(国外)
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
(国内)
1)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) 大阪医療センターにおける HIV 関連リンパ腫の後方視的研究

目的と方法：HIV 関連リンパ腫はエイズ指標疾患のうちでも予後不良の疾患の一つである。その発症要因や予後因子も不明である。そこで、適切な診断方法の確立と予後因子の解析を目的とし、当院で加療した HIV 関連リンパ腫について後方視的に調査した。

結果：HIV 関連リンパ腫の生命予後は、節外病変の数、血清 LDH、臨床病期（CS）、日常生活活動性（PS）と関連していた。また、従来の病理組織診断とは異なる病像を呈している症例が存在していることが判った。

考察：病理組織により治療方法が異なる場合もあることから、適切な診断が重要な予後因子であると考えられた。

2) 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 の検出方法の検討を行い、平成 24 年度に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：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 の測定系がえられた。28 例の HIV 感染者に対して、4 つの遺伝子の MSP を行った。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：血清/血漿中の腫瘍特異的メチル化 DNA の検出系を確立した。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。

3) 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が必要である

1) 大阪医療センターにおける HIV 関連リンパ腫の後方視的研究

A. 研究目的

HIV 患者の予後は、抗 HIV 療法により著明に改

善した。しかし、HIV 関連リンパ腫の発生頻度は、非 HIV 合併例の 100 倍以上とされ、抗 HIV 療法後の発症例もある。より有効な治療法の開発や発症予防につながるため、リンパ腫発症例で retrospective にその発症リスクや予後因子を同定し、発症予防や早期発見につなげる。

B. 研究方法

2002年4月から2010年4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）について診療録より病歴、発症時の検査所見、臨床経過、転帰を調査した。

病理組織所見および免疫染色は、主に Diffuse large B cell lymphoma（以下 DLBCL）および Burkitt's lymphoma（以下 BL）について調査した。

また DLBCL 15 例において、生存群と死亡群の 2 群間で発症時の所見を比較検討した。統計解析は Fisher 正確検定、Wilcoxon 順位和検定を用いた。有意水準は 5% 未満とした。

（倫理面への配慮）

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) 2002年4月から2010年4月まで、当院でHIV関連リンパ腫と診断された症例は23例であった。DLBCLが69.5%（16例）と最も頻度が高く、BLは17.9%（4例）、Hodgkin Disease (HD)は8.6%（2例）、Plasmablastic Lymphoma (PBL)は4.3%（1例）であった。

2) HIV関連リンパ腫の半数は発症前に抗HIV療法が実施されていたが、DLBCLの76%がCD4値200未満で発症していた。一方、BLは全例で抗HIV療法後の発症でCD4値もDLBCLよりもやや高めで、生命予後も比較的良好であった。

3) 節外病変として胃・十二指腸病変は最も頻度が高かった。中枢神経系浸潤を認めていた例や節外病変の数が多い例では予後不良の傾向がみられた。

4) DLBCL症例では、Rituximabを併用したCHOP療法で寛解導入療法を行った。観察期間での5年生存率は64.2%であった。再発・難治例ではサルベージ療法を実施したが予後不良であった。

5) DLBCL症例を生存群と死亡群にわけて、2群間で比較検討したところ、LDH、PS、CS、節外病変数が生命予後との関連性が高い傾向がみられた（表1）。年齢、発症時のARTの有無、AIDS発症の既往と予後との関連はなかった（表2、3）。

6) 病理組織診断のレビュー

平成23年1月7日、当院で経験したDLBCL 15症例、BL 3例、ホジキンリンパ腫 2例の全例について病理組織のレビューを行った。

その結果、細胞形態としては古典的なDLBCLと診断できる症例でも、臨床経過からBLと診断し

てもよいのではないかとされる例のあることが判った。DLBCLと診断されていた4症例では、密集したリンパ腫細胞像がみられており、Ki-67 (MIB-1 index) 陽性がほぼ100%近い、リンパ腫細胞の間に混在する小型のTリンパ球 (CD3陽性細胞) が非常に少ない傾向がある、といったBLの病理組織像としても矛盾しない所見がみられた。非HIVのBLではMib-1強陽性 (99%以上) としているが、HIV患者ではその基準は当てはまらないのではないかと考えられた。

D. 結論

HIV関連リンパ腫は節外病変が多く、症状も非特異的である。抗HIV療法を実施し数年経過して発症する例もあった。抗HIV療法が進歩し、HIV関連のリンパ腫においても予後は改善されている。CSやPSが進行する前に早期に診断することが重要であると考えられた。

HIV関連のDLBCLでは、年齢、節外病変の数、血清LDH、臨床病期 (CS)、日常生活活動性 (PS) を用いた国際予後因子 (IPI) と予後との関連が報告されている。今回の検討でも年齢以外は同様の傾向がみられたことから、HIV患者では青壮年においても発症に注意する必要があると考えられる。

HIV関連のDLBCLでは、BLとの鑑別に苦慮する例を経験することから、より適切な診断と治療のために病理組織診断は非常に重要である。今回の病理組織のレビューの結果でも、HIV陽性例のリンパ腫は非HIV例と一部病像が異なるのではないかと考えられた。従って、HIV関連のリンパ腫の病理組織診断においては、細胞形態の他、免疫染色 (CD3, CD4, CD8, CD10, CD20)、遺伝子検索 (c-myc, bcl-2, bcl-6)、EBV関連マーカー (EBER, LMP, EBNA) などを含めた総合的な診断が重要であることが示唆された。

2) 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。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.). 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ため、平成 24 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 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)

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

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。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。最後に、当院に通院中の HIV 感染者 28 例を対象とし、血清もしくは血漿中の腫瘍特異的メチル化 DNA の検出を上記測定系を用いて行った。悪性腫瘍の合併のない 9 例と造血器腫瘍以外の悪性腫瘍を合併していた 6 例においては、全例で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 例では 6 例に、いずれか一つの腫瘍特異的メチル化 DNA を認めた。造血器腫瘍症合併の 13 例の転帰は、死亡 8 例であったが、メチル化 DNA があつた症例では生存 1 例・死亡 5 例、なかつた症例では生存 4 例・死亡 3 例と、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

血漿・血清の遊離 DNA における腫瘍特異的メチル化の検出については、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。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、他の悪性腫瘍では検出されなかった。この理由としては、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、血漿・血清の遊離 DNA における腫瘍特異的メチル化の検出は造血器腫瘍の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、今回は検討できていない。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

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。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。

F. 健康危機情報

該当なし

G. 研究発表

3) 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

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する。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。

(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)。個人情報の取り扱いについては厳重に行った。

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. 調査の進捗状況

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調査票を送付し、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。

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。

H22 著述

Hirokazu Nagai, Takashi Odawara, Atsushi Ajisawa, Shotaro Hagiwara, Tomoyuki Watanabe, Tomoko Uehira, Hideki Uchiumi, Mihoko Yotsumoto, Toshikazu Miyakawa, Akira Watanabe, Toshiyuki Kambe, Mitsuru Konishi, Seiji Saito, Soichiro Takahama, Masao Tateyama, Seiji Okada : Whole brain radiation alone produces favourable outcomes for AIDS-related primary central nervous systems lymphoma in the HAART era, *European Journal of Haematology* 2010;84:499-505

H22 口演

小川吉彦、米本仁史、坂東裕基、矢嶋敬史郎、谷口智宏、笠井大介、渡邊大、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨 : 当院における脳原発悪性リンパ腫の検討。第 24 回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2010 年 11 月

上平朝子、矢嶋敬史郎、小川吉彦、谷口智宏、笠井大介、坂東裕基、米本仁史、渡邊大、西田恭治、児玉良典、眞能