

日本人エイズリンパ腫治療の最適化 -HIV 感染者合併 Diffuse Large B cell Lymphoma 多施設共同調査-

研究分担者 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いない。本研究班では、2009 年度より 2012 年度に未治療の 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 Ⅲ 相試験を実施した。しかし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が、本試験に参加した症例は 7 例にとどまるなど、症例登録が進まなかった。エイズリンパ腫の組織型が時代とともに多様化したことが主な原因と考えられる。よって、本年度は上記試験を終了し、新たに多施設共同の観察研究を開始した。

A. 研究の背景と目的

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（Int J Cancer 1997; 73:645, JAIDS 2004; 36:978, Lancet 1998; 351:1833）。抗レトロウイルス療法（ART）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非感染者の非ホジキンリンパ腫と同様に、CHOP療法、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、データの蓄積が急務である。

本研究では、エイズリンパ腫の代表的な病理組織型である Diffuse Large B cell Lymphoma について多施設共同調査を行い、予後解析を行うとともに、治療・各臨床指標の予後に対する影響も解析をし、今後の治療方針や治療管理を決定するための基礎データを集積することを目的とする。

B. 研究方法

1. 試験デザイン

国内多施設共同後ろ向きコホート研究である。2009 年度より 2012 年度に実施した「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 Ⅲ 相試験」に参加した施設で実施する。

2. 対象

登録基準)

1985 年 1 月 1 日より 2014 年 3 月 13 日までに各施設で診断された HIV 感染合併 Diffuse Large B cell Lymphoma (以下、HIV-DLBCL)。

除外基準)

脳原発悪性リンパ腫

3. 研究実施期間

2014 年 3 月 13 日までを調査対象期間とし、2014 年 4 月 1 日から 2015 年 3 月 31 日をデータ収集作業期間とする。

4. 評価項目

主評価項目)

- ・全生存期間（HIV-DLBCL 診断から死亡までの期間）

副次的評価項目）

- ・無増悪生存期間（HIV-DLBCL 初回治療開始から死亡もしくは DLBCL 進行：画像上 PD が確認されるまでの期間）
- ・各治療内容別における初回治療完全寛解率、全生存期間、初回治療後無増悪生存期間の差
- ・各治療の完遂率・有害事象

5. データ収集項目

診療記録を用い、下記の事項について調査し、調査票に詳細を記載する。

- ・生年月日、性別、人種
- ・HIV 感染経路、HIV 診断年月日
- ・DLBCL の診断年月日
- ・AIDS 指標疾患、非 AIDS 疾患の既往
- ・HIV-DLBCL 診断時の ECOG Performance Status
- ・HIV-DLBCL 診断年月日
- ・HIV-DLBCL 発症前の抗 HIV 療法の有無、治療内容
- ・HIV-DLBCL 診断時 CD4 陽性細胞数(cells/ μ L)
- ・HIV-DLBCL 診断時の HIV-RNA 量(copies/ml)
- ・LDH、血中 β 2MG、可溶性 IL-2 レセプター、血中 EBV-DNA 定量
- ・病理診断（組織学的マーカー、germinal center or non-germinal center type、）その他、診断のために施行した検査（染色体分析など）
- ・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、
- ・初回化学療法：内容、コース数、減量の有無、効果判定とその判定日、grade3 以上の非血液学的有害事象、日和見感染症の発生の有無
- ・救済化学療法：：内容、コース数、減量の有無、効果判定とその判定日、grade3 以上の非血液学的有害事象、日和見感染症の発生の有無
- ・放射線療法の有無
- ・外科療法の有無
- ・DLBCL PD 診断年月日
- ・死亡年月日、最終生存確認年月日
- ・死亡原因

6. データ収集と管理方法

事前に調査票を各施設に郵送にて配布し、記入後、研究事務局（研究代表施設）へ郵送する。調査票作成にあたっては、各施設において症例登録番号が付与され、研究代表施設にて症例登録用紙と調査票を管理する。

7. 統計解析

全生存期間については Kaplan-Meier 法にて解析を行う。各臨床指標は全生存に対し、Log-rank 検定にて単変量解析を行い、Cox 比例ハザードモデルにて多変量解析を行う。

8. 症例集積見込み

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において、1996 年から 2012 年に経験した脳原発悪性リンパ腫を除く HIV-DLBCL の診療数は 32 例であった。参加予定施設の HIV 診療規模を考慮すると、全体で約 100 例の登録が見込まれる。

9. 倫理的事項

9.1 倫理基準の遵守

全ての研究者はヘルシンキ宣言（2008 年ソウル改訂）の精神に従い、「疫学研究に関する倫理指針（平成 14 年 6 月 17 日制定、平成 16 年 12 月 28 日全部改正、平成 17 年 6 月 29 日一部改正、平成 19 年 8 月 16 日全部改正、平成 20 年 12 月 1 日一部改正）」に準拠して研究を実施する。

9.2 計画書の審査

実施にあたっては、各参加施設の規約に基づき倫理審査委員会の研究計画書に関する審査を受け、承認を受けた後に実施する。研究計画書の内容を変更する場合は、改めて倫理審査委員会の審査を申請し、承認を受ける。

9.3 違反、逸脱の報告

上記の倫理基準に違反した場合、または、研究計画書からの逸脱があった場合、その内容、理由、対応について速やかに倫理審査委員会に報告する。

9.4 インフォームドコンセント

「疫学研究に関する倫理指針」で定められているとおり、文書による同意にかえて、研究の実施についての情報を公開する。公開の方法は、研究の意義・目的・方法・研究に関する問い合わせ窓口を記載した説明文書を作成し、研究を開始する1ヶ月以上前から各施設の診療科の外来に掲示するとともに、エイズ治療研究開発センターのホームページ

(<http://www.acc.go.jp/accmenu.htm>)に掲載する。上記説明文書には、研究に参加したくない場合は問い合わせ窓口申し出れば良いことを明記する。被験者が参加拒否を申し出た場合、以後の追加データの収集は行わないが、それまでに収集された情報は評価対象とする。

9.5 患者の利益と不利益

本研究は後方視的疫学研究であり、治療介入を行わない観察研究であるため、患者に対する直接的な利益・不利益は原則ない。いずれの場合においても被験者の費用負担は発生せず、また、被験者への謝金の支払いも行わない。

C. 研究結果

1. 実施施設

2014年1月現在、参加予定施設は次の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(古賀道子)、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)。

2. 進捗状況

主研究施設である国立国際医療研究センターにて2013年8月15日付で倫理委員会の承認が得られたが、対象期間を2014年3月13日に延長する予定である。2015年度内に各施設での倫理審査およびデータ収集が行われ、2015

年度末までにデータセンターである国立国際医療研究センターにデータが集積される見込みである。

D. 考察

2009年度より2012年度に実施した「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Ⅰ相試験」は、組み入れが3年間で合計7例と伸びず中止となった。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)、

Plasmablastic 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、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等の背景が考えられる。

国内でエイズリンパ腫を対象とした臨床試験を実施する際は、このような背景を考慮した上で研究デザインを組む必要があると考えられる。

E. 結論

2009年度より2012年度に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を実施したが、症例数の減少や組織型の変化により臨床試験の継続自体が難しくなり試験終了の上観察研究に移行した。

しかし、先行する臨床試験を通じてエイズリンパ腫に対する全国的な診療・研究体制が整備されたことは大変意義深く、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

- 1) Matsunaga A, Hishima T, Tanaka N, Yamasaki M, Yoshida L, Mochizuki M, **Tanuma J**, Oka S,

Ishizaka Y, Shimura M, Hagiwara S. DNA methylation profiling can classify HIV-associated lymphomas. AIDS. 2013 Dec 11. [Epub ahead of print]

- 2) 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. Intern Med. 2013; 52(9): 955-9.

2. 学会発表

なし

H. 知的所有権の出願・取得状況(予定を含む)

なし

