

HIV 感染者における形質芽細胞リンパ腫に関する研究

研究分担者 上平 朝子 国立病院機構大阪医療センター 感染症内科
研究協力者 小泉 祐介 滋賀医科大学附属病院 消化器・血液内科
渡邊 大 国立病院機構大阪医療センター 臨床研究センター
小川 吉彦 国立病院機構大阪医療センター 感染症内科

研究要旨 HIV 感染者における形質細胞芽リンパ腫（plasmablastic lymphoma、以下 PBL）は近年急激に増加しており、予後が非常に悪いことより適切な診断と治療法の確立が喫緊の課題である。我々は本疾患に関して、主にエイズ診療拠点病院を対象にアンケートを実施した。結果として PBL はここ 2-3 年で急激に患者数が増加、患者は比較的高年齢で、かつ CD4 数の著明に低下した症例に多く、発症部位は比較的節外病変が多く、化学療法レジメンとしては EPOCH が成績良好であった可能性、発症時 CD4 数が予後に大きく影響、等を見出した。更なる解析により本邦患者における予後因子、適切な治療方針について明らかにする。

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

エイズ診療拠点病院を受診した 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断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、病理所見や臨床

情報について、カルテ情報を収集して後方視的に解析した。

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

診療記録は、氏名・生年月日・住所などの個人情報情報を削除し、代わりに新しく符号をつける連結不可能匿名化を行った。氏名と符号との関

係を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ものとした。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予定とした。

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

2014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。全8施設からの合計登録症例数は24例であり、倫理委員会承認のあと各病院にアンケートを送付し、回答を得た。現時点で、詳細な病理所見について検討中である他は、ほぼ解析が終了した。

3. 解析結果

診断時期

1999年1名、2002年1名、2003年1名、2004年1名、2005年1名、2006年2名、2007年1名、2009年1名、2010年2名、2011年6名、2012年7名と、特にここ数年増加傾向にあった。

年齢分布

10歳代0名、20歳代1名、30歳代8名、40歳代7名、50歳代8名、60歳以上0名(平均年齢43.8歳)であった。

発症時CD4数(/ μ L)

1-50が11名(46%)、51-100が3名(13%)、101-200が5名(21%)、201-350が2名(8%)、351-500が2名(8%)、501以上が1名(4%)であった。

病変部位

リンパ節病変は14例(全症例の58%)に認め、頸部10例(42%)、胸部7例(29%)、腹部6例(24%)であった。リンパ節単独の症例はなかった。

節外病変では消化管が10例(42%)と最多で、骨髄9例(23例中、39%)、口腔9例(38%)、中枢神経4例(22例中、18%)、肺3例(13%)と続いた。

臨床病期

診断時の臨床病期はStage 3例(13%)、Stage 5例(21%)、Stage 2例(8%)、Stage 14例(58%)、と比較的進行期に至った症例が目立った。

免疫染色

各マーカーの陽性率は、EBER 91%、MUM1 91%、CD38 87%、CD138 70%、CD79a 57%、CD10 56%、CD30 44%、bcl-2 31%、CD20 0%であった。MIB-1 indexは85%の症例で90%以上を示した。

治療と予後

24例中23例が何らかの積極的治療を行い、1例はbest supportive careの方針となった。化学療法は23例(うち4例がbortezomibを使用)、放射線療法は9例、自己末梢血幹細胞移植は2例、手術は1例に行われていた。

First lineの化学療法としては61%がCHOP、17%がEPOCH、HyperCVAD/高用量MTX-AraCが9%、CODOX-M/IVACが9%、CDEが4%で施行され、初回治療成績は完全寛解44%、部分寛解35%、不変4%、増悪13%、判定不可4%であった。

症例全体の生存期間中央値は14.8カ月であった。

初回治療レジメンを、強度と投与形態から

1) Standard群(=CHOP)

2) Intermediate群(=CDE、EPOCH)

3) Intensive群(=HyperCVAD + HD-MTX/AraC, CODOX-M + IVAC)

の3群に分け、治療成績、生存期間を解析した。

初回奏効率ではstandard群85%、intermediate

群 80%、intensive 群 100%であったが、最終生存率はそれぞれ 36%、60%、50%であり、生存曲線解析でも intermediate 群の成績が比較的良好と考えられたが、統計学的有意差は得られなかった(log rank test, $p=0.069$)。

発症時 CD4 数と生存期間についての解析では、CD4 数が 100 以上の群では 100 未満の群に比べて優位に生存期間が長かった($p=0.027$, Log-rank test)。

D. 考察

現時点で本研究より得られている主な知見として、以下の 5 点が挙げられる。

HIV 患者における PBL は、近年急増している。
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。

比較的高年齢で、かつ CD4 の著明に低下した症例に多い。 これは既存の報告と合致する。

発症部位は比較的節外病変が多い。

これはエイズ関連リンパ腫全般の特徴ともいえる。

化学療法レジメンとしては EPOCH が成績良好である可能性がある。

但し、施設間で採用治療レジメンの偏りがあること、症例数がまだ少ないため、今後も多施設で症例を集積しての検討が必要である。

発症時 CD4 数が予後に大きく影響する。

今後は新規症例の臨床データを追加し、そのアウトカム、予後因子などの更なるデータ解析を行い、適切な治療方針について検討する。詳細な病理学的検討が終了次第、論文化の予定である。

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

- 1) Watanabe D, Otani N, Suzuki S, Dohi H, Hirota K, Yonemoto H, Koizumi Y, Otera H, Yajima K, Nishida Y, Uehira T, Shima M, Shirasaka T, and Okuno T. Evaluation of VZV-specific cell-mediated immunity in adults infected with HIV-1 by using a simple IFN- γ release assay. *J Med Virol* 85(8):1313-1320, 2013

2. 学会発表

(国内学会)

- 1) 小泉祐介、廣田和之、米本仁史、伊熊素子、大寺 博、矢嶋敬史郎、渡邊 大、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨。播種性 M. genavense 感染症を呈した AIDS の 1 例。第 87 回日本感染症学会学術講演会、2013 年 6 月、横浜
- 2) 矢嶋敬史郎、伊熊素子、廣田和之、小川吉彦、笠井大介、渡邊 大、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨：抗 HIV 療法開始後に甲状腺機能亢進症を呈した 13 例の検討。第 27 回日本エイズ学会学術集会・総会、2013 年 11 月、熊本
- 3) 大寺 博、矢嶋敬史郎、伊熊素子、廣田和之、小川吉彦、笠井大介、渡邊 大、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨。HIV 感染者に合併した肺の腺扁平上皮癌の一例。第 27 回日本エイズ学会学術集会・総会 2013 年 11 月、熊本、
- 4) 廣田和之、矢嶋敬史郎、伊熊素子、小川吉彦、笠井大介、渡邊 大、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨：カボジ肉腫の治療中に新たに日和見感染症を発症した 3 例。第 27 回日本エイズ学会学術集会・総会 2013 年 11 月、熊本、
- 5) 小川吉彦、廣田和之、伊熊素子、矢嶋敬史郎、渡邊 大、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨。治療抵抗性を示した HIV 感染

症合併 CD20 陰性 Diffuse Large B cell Lymphoma。第 27 回日本エイズ学会学術集会・総会、2013 年 11 月、熊本

- 6) 藤友結実子、廣田和之、米本仁史、大寺博、小泉祐介、矢嶋敬史郎、渡邊 大、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨、小澤健太郎：HIV 感染後に尋常性乾癬を発症し、サイトメガロウイルス網膜炎と梅毒感染、カポジ肉腫を合併した一例。第 27 回日本エイズ学会学術集会・総会、2013 年 11 月熊本
- 7) 矢嶋敬史郎、上平朝子、藤友結実子、廣田和之、米本仁史、小泉祐介、大寺 博、谷口智宏、渡邊 大、西田恭治、白阪琢磨：免疫再構築症候群により治療に難渋した HIV 合併クリプトコッカス髄膜炎の 2 例。第 56 回日本感染症学会中日本地方会学術集会、2013 年 11 月、大阪

H. 知的所有権の出願・取得状況(予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

図1: PBL 新規発症者数

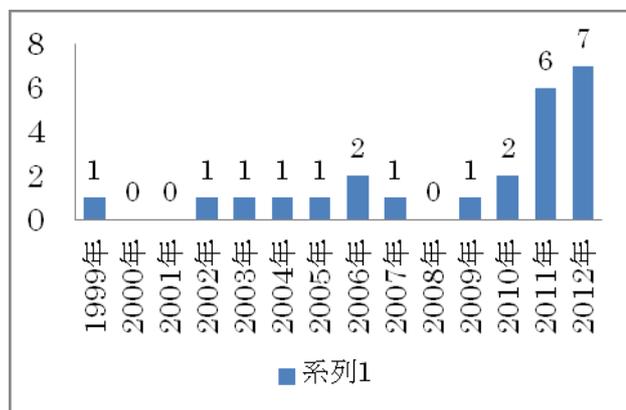


図2: 診断時の臨床病期

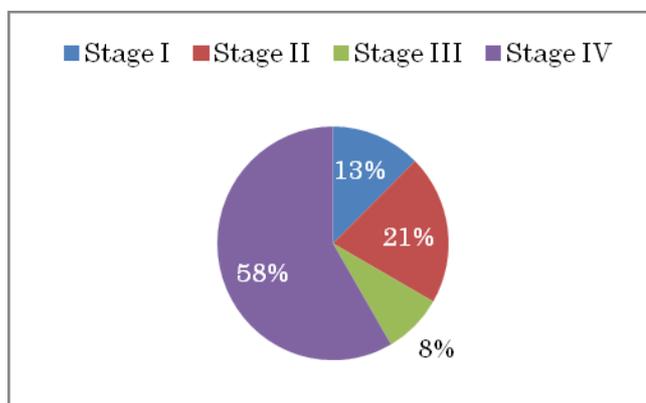


図3: 1st line 治療のレジメン (n=23)

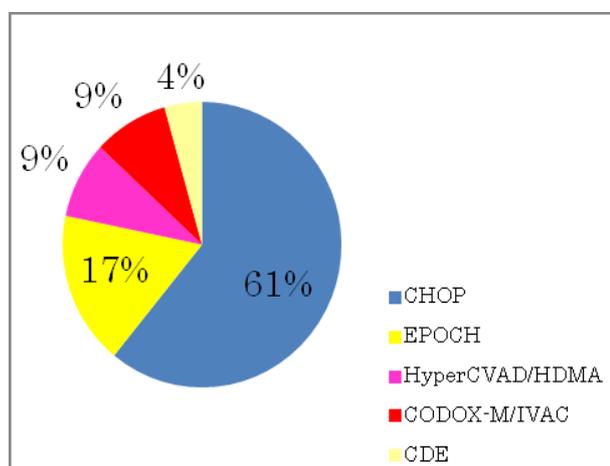


図4: 治療レジメンと生存期間

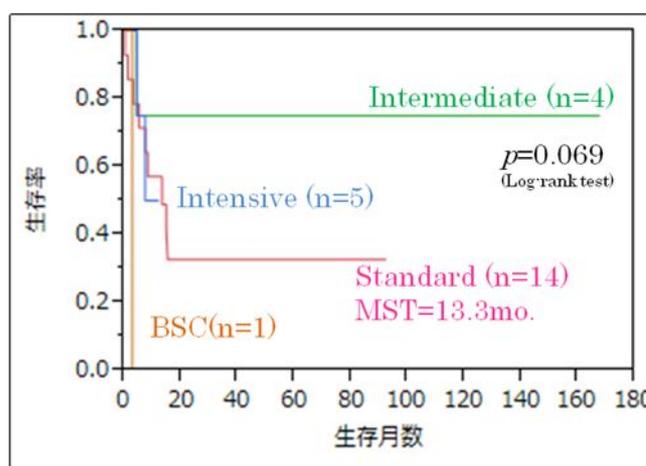


図5: 発症時 CD4 数と生存期間

