

201421015A

平成 26 年度 厚生労働科学研究費補助金
エイズ対策研究事業
(H25-エイズ-一般-002)

HIV 感染者の長期予後を規定するエイズリンパ腫の
全国規模多施設共同臨床試験の展開と
包括的医療体制の確立

平成 26 年度 総括研究報告書

研究代表者 岡田 誠 治

(熊本大学エイズ学研究センター 教授)

平成 27 (2015) 年 3 月

目 次

I.	総括研究報告書	
	HIV 感染者の長期予後を規定するエイズリンパ腫の 全国規模多施設臨床研究の展開と包括的医療体制の確立 岡田 誠治	--- 1
II.	分担研究報告書	
	1) HIV 関連リンパ腫治療の手引き作成 味澤 篤	--- 7
	2) HIV 関連リンパ腫をはじめとする悪性腫瘍合併者の 終末医療の質の向上 永井 宏和	--- 9
	3) HIV 感染者関連バーキットリンパ腫の治療法開発 永井 宏和	---15
	4) 難治性・再発性 HIV 関連血液腫瘍に対する 自己末梢血幹細胞移植の開発および 特異的 DNA メチル化パターンによる診断法の開発 萩原 将太郎	---21
	5) HIV 感染者における形質芽細胞リンパ腫に関する研究 上平 朝子	---25
	6) 悪性リンパ腫を中心としたがんを併発した HIV 感染者の心理社会的支援についての研究 矢永 由里子	---31
	7) エイズリンパ腫における miRNA の発現異常と シグナル伝達系の解析 渡邊 俊樹	---37
	8) エイズ関連リンパ腫の病理診断と病態 片野 晴隆	---41
	9) EBV 陽性リンパ腫モデルを用いた細胞免疫治療の研究 藤原 成悦	---47
	10) 高度免疫不全マウスを用いた 抗エイズ関連悪性リンパ腫療法の評価系の樹立と 抗体療法の評価 岡田 誠治	---53
III.	研究成果の刊行に関する一覧表	---61

HIV 感染者の長期予後を規定するエイズリンパ腫の全国規模規模多施設共同臨床研究の展開と包括的医療体制の確立

研究代表者 岡田 誠治 熊本大学エイズ学研究センター 教授

研究要旨 エイズ関連悪性リンパ腫は世界的にも日本国内でも増加している。エイズリンパ腫は、治療困難例が多いこともあり、エイズ患者の長期予後を大きく規定するが、未だに標準的な治療法は確立していない。そこで、日本人に最適化されたエイズリンパ腫の標準的治療法の確立と新規治療法の開発を目指した研究を行っている。エイズに合併する血液悪性腫瘍の実態調査を実施し、エイズリンパ腫治療の日本全国レベル多施設共同臨床試験を行っている。また、病態解析に基づいた治療薬のスクリーニングとエイズリンパ腫発症・治療モデルの開発を行った。エイズリンパ腫の治療法確立のためには、包括的医療体制の確立と長期的視野に立った多面的治療戦略の展開が必要である。

研究分担者：

渡邊 俊樹

（東京大学大学院新領域創成科学研究科教授）

味澤 篤

（がん・感染症センター東京都立駒込病院感染症科 部長）

永井 宏和

（国立病院機構名古屋医療センター 部長）

片野 晴隆

（国立感染症研究所感染病理部 室長）

藤原 成悦

（国立成育医療センター研究所 部長）

矢永 由里子

（慶應義塾大学医学部 感染制御センター 特任講師）

田沼 順子

（国立国際医療研究センター病院エイズ治療開発研究センター 専門外来医長）

萩原 将太郎

（国立国際医療研究センター 血液内科 医長）

上平 朝子

（国立病院機構大阪医療センター 感染症科 科長）

研究協力者：

小田原 隆

（三菱東京 UFJ 銀行健康センター 副所長）

四本 美保子

（東京医大附属病院臨床検査科 助教）

大田 泰徳

（東京大学医科学研究所病理部 部長）

比島 恒和

（がん・感染症センター東京都立駒込病院病理科 医長）

峰 宗太郎

（国立国際医療研究センター病院病理診断科）

大熊 祐介

（がん・感染症センター東京都立駒込病院呼吸器内科 医員）

小島 勇貴

（名古屋大学大学院医学系研究科血液腫瘍内科学）

A. 研究目的

本研究の目的は、エイズ関連悪性リンパ腫の病態解析に基づいた予防・根治療法の開発と日本人に最適化したエイズリンパ腫の包括的医療体制の確立である。

抗 HIV 薬を 3 剤以上組み合わせ使用する

多剤併用療法(combination antiretroviral therapy: cART) 導入後、エイズはコントロール可能な慢性感染症に位置づけられるようになった。エイズが慢性疾患化した現在、エイズリンパ腫はエイズ患者の5-20%に合併し、死因の10%を占めるようになり、HIV-1感染者の長期予後を規定する最重要因子のひとつとなった。エイズリンパ腫は難治性・再発性であり、未だに標準的な治療法は確立していない。そのため、エイズリンパ腫発症予防と日本人に最適化した有効な新規治療戦略の開発は、エイズ対策として厚生労働行政上急務である。本研究では、先駆的な業績を有する悪性リンパ腫治療の専門医、エイズ治療専門医、エイズリンパ腫の診断経験豊富な病理医、HIV-1とリンパ腫の研究者及び治療に関与するコメディカルスタッフが、有機的に研究・治療・支援ネットワークを構築し、一丸となって日本人に最適化された難治性エイズ関連悪性リンパ腫の予防・治療戦略を展開し、包括的医療体制の構築を目指す。

B. 研究方法

研究は、相互に深く関連する2つの大きな柱を軸に研究を展開している。

柱1 日本人悪性リンパ腫治療最適化に関する研究

①エイズリンパ腫で最も多いび慢性B細胞性リンパ腫(DLBCL)、②2番目に多く悪性度の高いバーキットリンパ腫、③難治・再発例に対する自己末梢血幹細胞移植を伴う治療、についての全国調査と全国規模多施設共同臨床試験を軸に、本邦におけるエビデンスに基づく治療法の確立を目指す。

#2. エイズリンパ腫治療の手引きの改定：前研究班において作成・公開した「HIV関連悪性リンパ腫治療の手引き」を継続的に改訂する。

#3. エイズリンパ腫患者のメンタルケア：エイズリンパ腫の治療には、患者のメンタルケアが不可欠である。名古屋医療センターの支援チーム(医師・専門看護師・専門薬剤師・臨床心理士等)及び臨床心理士を中心としたチームにより、エイズリンパ腫の治療や終末期医療における問題点を洗い出し、患者ケアと援助システムを構築する。

#4. エイズリンパ腫とエイズに合併する他の悪性腫瘍の実態調査：エイズリンパ腫及び近年

増加しているエイズ合併悪性腫瘍の実態調査や病理学的検索を行い、本邦におけるエイズ関連悪性腫瘍の実態を把握し、その予防と早期治療への道を探る。

柱2 エイズリンパ腫発症危険因子・病因の探索と新規治療薬の開発

#1. エイズリンパ腫病理診断システム構築とコンサルティング：エイズリンパ腫多彩な炎症を伴うため、病理診断が極めて困難な場合が多い。そのため、分子生物学的解析・特殊染色を含めた統一的な病理診断法を確立し、病理診断フローチャートを作成した。フローチャートに従い、新規症例の診断を行い、臨床像・治療効果との関連を検討する。また、エイズ腫瘍症例のコンサルテーションシステムを確立している。

#2. エイズリンパ腫の新規バイオマーカーの探索新規病因の探索：マイクロアレイ等により症例ごとのmiRNAの発現プロファイルを明らかにし、miRNA発現による新たな病型分類を行い、リンパ腫の発症機構の解明につなげる。また、エイズリンパ腫発症者の発症前後の血清を用いてEBV関連蛋白、miRNA及び様々なバイオマーカーを解析し、高リスクグループの同定を試みる。

#3. エイズリンパ腫発症モデルを用いた病態解析：エイズリンパ腫発症マウスモデルを用いて、病因解明と発症予防法開発の糸口をつかむ。NF- κ Bの制御によるエイズリンパ腫発症予防と新規治療薬開発の可能性を探る。また、EBV及びHHV-8の制御によるエイズリンパ腫発症予防のマウスモデルを樹立する。

(倫理面への配慮)

ヒト由来試料及び動物を用いた研究では、各施設の必要な委員会の承認を得た上で、規則に従い実施する。ヒト臍帯血・末梢血・手術標本等のヒト試料を使用した研究では、医師により本研究の趣旨を説明し、同意を得られた方のみ同意書に署名をいただいた上で試料を採取する。試料は匿名処理を行うため個人情報が出ることとはなく、同意の撤回を可能にするなど人権擁護上の配慮を行う。エイズリンパ腫の治療に関する多施設共同臨床試験においては、「臨床研究に関する倫理指針」を遵守してプロトコルを作成し、各共同臨床研究機関の倫理委員会の承認を得た上で、の規則に従い実施する。

C. 研究結果

柱1 日本人悪性リンパ腫治療最適化に関する研究

1) **エイズリンパ腫多施設共同臨床試験**: エイズリンパ腫で最も多いび慢性大細胞性リンパ腫(DLBCL)と治療抵抗性リンパ腫の全国規模多施設共同臨床試験を開始し、症例登録を行った。しかし、ここ2-3年で本邦におけるエイズ関連DLBCL症例数が急速に減っていることから期間内に必要症例数の集積は困難であると判断し、後方視的調査を行う事とした。また、近年急速に増加しているエイズバ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相試験を開始した。難治・再発例に対する自己末梢血幹細胞移植を伴う治療に関する前向き研究は8例が登録されている。

2) **エイズ関連血液悪性腫瘍の現状把握**: 近年、本邦においてはび慢性大細胞性リンパ腫症例が減少し、替わってバーキットリンパ腫の発症が増加している傾向にある。そこで、本邦におけるエイズバーキットリンパ腫33例の後方視的解析を行った。その結果、Hyper-CVADやCOCOD-M/IVACのような強力な化学療法を行うことで、2年生存率68.1%と良好な治療成績が得られることが判明した(JJCO, 2014)。バーキットリンパ腫は、HIV-1のコントロール良好例に発症し、進行が早く予後不良であることから注意が必要である。ここ数年、形質芽細胞リンパ腫(Plasmablastic lymphoma: PBL)の合併が増加しているため、その臨床的特徴について調査を行った。その結果、集積された24例中すべてがリンパ節外病変を伴っており、特に消化管(10例)と骨髄(9例)原発症例が多かった。また、HIV-1感染に伴う脳原発悪性リンパ腫の長期予後に関する追跡調査を行ったところ、放射線照射有効例の長期予後は良く、白質脳症も発症していないことが判明した。

3) **エイズリンパ腫標準的治療法の普及**: 2013年に「エイズリンパ腫治療の手引き」改定を行った。改訂版では、従来のエイズリンパ腫に加えて、エイズ関連脳リンパ腫とホジキンリンパ腫についての項目を加えた。日本エイズ学会誌に公表し、必要ならば誰でも閲覧可能なように

オープンアクセスとした。

(<http://jaids.umin.ac.jp/journal/2013/20131501/20131501046057.pdf>)。本手引きは現在改訂施行中であり、2015年度中に公開予定である。また、原発性滲出性悪性リンパ腫の治療に関する英文総説を英文誌に公表するなど(*Intractable Rare Dis Res*, 2014)、専門誌にエイズリンパ腫に関する総説を公表し、エイズリンパ腫に関する知識の普及に努めた。

4) **包括的医療体制の構築に向けて**: エイズリンパ腫の治療には、患者のメンタルケアが不可欠である。今年度は、特に悪性腫瘍が合併したHIV-1感染者の終末期医療に焦点を当てて、全国のHIV診療拠点病院における緩和ケアと全国ホスピスを対象としたHIV感染者受け入れについてのアンケート調査を行った。その結果、21施設(11.2%)が終末期HIV-1感染悪性腫瘍患者の受け入れを断った経験があった。今後終末期医療の充実を図る必要性があると考えられる。また、関係する心理職・医師などに対してヒアリングを行った。現在、調査結果をまとめている。これらの結果を元に、平成27年度にホスピスや心理職向けのパンフレットを作成予定である。

HIV-1感染に合併する肺がんの全国調査を行った。肺がんは、非エイズ指標悪性腫瘍中最も多いとされているが、本邦においても肺がんの発症は増加しており、ARTでHIV-1がコントロールされている喫煙者に多く発症することが判明した(投稿中)。

柱2 エイズリンパ腫発症危険因子の探索と新規治療薬の開発

1) **病理診断**: エイズリンパ種は多彩な炎症を伴い非定型な病理像を示すことから病理診断が極めて困難な場合が多い。本邦におけるエイズリンパ腫症例の多い5施設(国立国際医療研究センター、がん・感染症センター都立駒込病院、国立大阪医療センター、国立名古屋医療センター、東京大学医科学研究所)の病理組織を用いて1987年から2012年までの症例、合計207例の検討を行った。これらの解析結果を元に、本邦におけるエイズリンパ腫の変遷と病理学的特徴についてまとめて、英文誌に投稿した(*Cancer Med*, 2014)。

エイズリンパ腫病理診断コンサルテーショ

ンを継続的に行っている。これは、従来の病理組織像のみでは診断困難な症例について、免疫染色や遺伝子検索 (c-myc 転座など) を加えた総合的診断システムであり、今後のエイズリンパ腫診断・治療に有用であると考えられる。

2) 病因・病態解析: HIV-1 感染者の剖検例 (1985-2012 年、225 例) を調査し、非ホジキンリンパ腫が剖検例の 3 割に認められ、エイズリンパ腫は ART 導入後も減少していないことが示された (BMC Infect Dis, 2014)。エイズリンパ腫の病型分類と治療標的探索に資するためにエイズリンパ腫組織の miRNA 解析を行った。その結果、エイズリンパ腫においては EBV miRNA のうち miR-BHRF1-1-3 の 3 つが発現しており、EBV latency III との関連が示唆された。また、エイズリンパ腫細胞では miR-200 ファミリーはエピジェネティックな異常によって転写が抑制されていることが判明した。

3) エイズリンパ腫マウスモデル: リンパ腫細胞株を移植した悪性リンパ腫のマウスモデルを作成し、NF- κ B 阻害剤などの薬剤の効果を判定可能なエイズリンパ腫治療モデルを樹立した。本系を用いて抗 IL-6 抗体、抗 VEGF 抗体及び抗 CD47 抗体の抗腫瘍効果について検討した (J Cancer Res Clin Oncol, 2015; Eur J Cancer, 2014)。更に、EBV 感染によるエイズリンパ腫の発症モデルを用いて発症要因を解析中である。

4) 新規形質芽球性リンパ腫細胞株の樹立: 日本人 HIV-1 感染者に生じた形質芽球性リンパ腫 (PBL) より、新規細胞株 PBL-1 を樹立した。PBL-1 は世界で初めて樹立された PBL 細胞株であり、現在その特性を解析中である。

D. 考察

HIV-1 感染者の増加に伴い、本邦においてもエイズリンパ腫症例が増加しており、各診療施設が治療に苦慮している。前班において、「エイズリンパ腫治療の手引き」を作成した。日本人エイズリンパ腫の症例が少ないため、世界の状況を参考に現時点で日本人に最良と思われる治療法を示したが、今後症例を蓄積して、日本人に最適な治療法を継続的に提示していくことが必要である。実際、新たな抗 HIV-1 薬と

してインテグラーゼ阻害薬 Raltegravir 及び Dolutegravir が発売されたが、本剤は薬剤相互作用が非常に少ないため、化学療法中の ART の第一選択となっている。また、平成 26 年に British HIV Association による HIV 関連悪性腫瘍のガイドラインが改定されたが、これらの最新情報を元に「エイズリンパ腫治療の手引き」の改訂版を作成中である。今後も最新情報を入れて手引きを改訂し、Up-to-date な情報提供を行っていく必要がある。

今後、日本人のエイズリンパ腫の治療実績を元に、日本人に最適化された治療法を確立することが必要である。そのために、エイズリンパ腫で最も多い DLBCL と治療抵抗性リンパ腫の多施設共同臨床試験を行った。しかし、最近のエイズリンパ腫発症状態の変化により DLBCL の発症が減少しており、期間内に十分な症例が集積できないことが判明したため、DLBCL の臨床試験は中止となった。DLBCL に関しては、後方視的研究により解析を行っている。しかし、DLBCL が今後なくなるわけではない為、最近の知見に基づく新たなレジメンによる臨床研究を計画している。一方、近年 DLBCL の代わりに増加しているバーキットリンパ腫の本邦における実態調査を行った。その結果、エイズバーキットリンパ腫は、強力な化学療法を行う事で、長期生存が可能であることが示唆された。これらの結果を元に、多施設共同臨床試験を開始した。本研究により治療上の問題点が抽出され、日本人に最適化されたエイズリンパ腫の標準的治療法の確立に大きく寄与することが期待できる。

悪性リンパ腫の病理診断は、その後の治療方針を決める上で極めて重要な診断プロセスである。エイズリンパ腫は、非特異的な形態を示す事が多く、しばしば形態学的検索のみでは病理診断は困難となる。そのような場合には、免疫染色と c-myc 再構成などの分子生物学的解析と臨床像の検討などを含む総合的な病理診断が必要となる。現在使用されている最新の分類である WHO 分類第 4 版は、分子生物学的なエビデンスを多く取り入れ、比較的理解されやすい分類になっているが、それでも、エイズリンパ腫については、記述として曖昧な点が残り、

診断実務上苦慮する例が多い。そこで、エイズ関連リンパ腫診断のためのフローチャートを作成した。本フローチャートに基づいて本邦における 207 例の病理診断レビューを行い、フローチャートの有用性を示す事ができた。今後、フローチャートに基づいて病理診断を行うことで統一的な病理診断が可能になることが期待できる。国際的に通用する統一的な病理診断基準の制定は、今後のエイズリンパ腫治療の進展に極めて重要である。

日本病理剖検輯報の解析により、本邦における HIV-1 感染者の剖検例では、悪性リンパ腫の合併が 32%に認められる事が判明した。本研究により本邦においてもエイズリンパ腫の合併が多く、死因としても重要な地位を占めることが判明した。

HIV-1 感染者の増加・高齢化と悪性腫瘍合併の増加に伴い、終末期医療の充実が重要になってくる。しかし、現時点では HIV-1 感染合併悪性腫瘍患者のホスピスにおける受け入れ体制は確立していない。今後、ホスピス関係者に対するアプローチと受け入れ体制の確立が必要となる。

エイズリンパ腫の治療法開発と予防のためには、その病態解析により発症要因を同定することが必要である。そのためには、臨床症例のゲノム解析や miRNA 解析、プロテオミクス解析が必要になる。また、エイズリンパ腫発症には EBV の関与が指摘されていることから、EBV によるエイズリンパ腫発症マウスモデルと EBV 陽性 LCL 細胞株を作成し、病態解析とこれらを標的とした治療薬開発を行っている。近年 EBV が関与しないエイズリンパ腫が増加していることから、EBV 陽性例と陰性例の遺伝子プロファイルの比較を行い、エイズリンパ腫の再分類と病態解明に資することが必要であろう。また、マウスモデルは、エイズリンパ腫研究と治療法開発において非常に有用なツールとなりうる。実際、本年度の研究で抗体療法や免疫細胞療法の有用性が検証されている。

エイズリンパ腫の早期発見・治療効果の判定・予後の推定などには、腫瘍マーカーが極めて有用である。現在、エイズリンパ腫の確定した腫瘍マーカーはないが、EBV DNA のモニタ

リングや血清中抗 TRIM68 抗体、sCD30、circulating serum free light chains 等によりエイズリンパ腫の早期診断や予後の推定が可能であることが示唆されている。日本人エイズリンパ腫におけるこれらのマーカーの有用性を検証していきたい。

本研究の進展により、日本人に最適化したエイズリンパ腫の標準的治療法と包括的医療体制の確立と HIV-1 感染者の長期予後の改善が期待できる。また、日本国内で癌化学療法・幹細胞移植が可能な施設であればエイズリンパ腫の治療が可能になり、HIV-1 感染者の Quality of Life 及び長期予後の改善と医療費の大幅な削減が期待される。標準的な病理診断法の策定と日本人に最適化されたエイズリンパ腫の標準的治療法は、広くアジア民族の治療に応用可能であり、国際的貢献が期待できる。エイズリンパ腫の分子病態解析に基づくユニークな治療薬開発とモデルマウスの樹立は、学術的な意義が大きいばかりでなく、長期的展望に立った本邦発の治療法の開発として国際的・社会的意義も大きい。

E. 結論

日本人に最適化されたエイズリンパ腫の治療法の確立とエイズリンパ腫の克服に向けて、本邦におけるエイズリンパ腫の実態調査を行い、多施設共同臨床試験を進めている。また、病理診断のためのフローチャートを作成し、フローチャートに基づいて症例検討を行った結果、その有用性が確認された。新たなエイズリンパ腫のバイオマーカーの検索、エイズリンパ腫発症・治療マウスモデルの作成、抗体療法・NF- κ B 阻害剤の有用性についての知見を得るなどの研究の進展が認められた。エイズリンパ腫の包括的医療体制構築のためには、終末期医療体制の整備が不可欠であることが確認された。

今後も、長期的展望に基づいたエイズリンパ腫の包括的医療体制の確立を目指し、エイズリンパ腫の克服を図る。

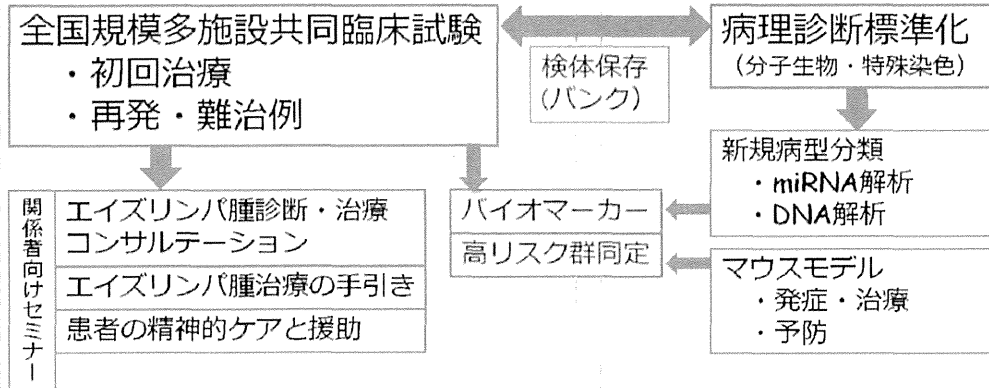
F. 健康危機情報

該当なし

日本人エイズ関連悪性リンパ腫の克服に向けて

柱1. 治療の最適化

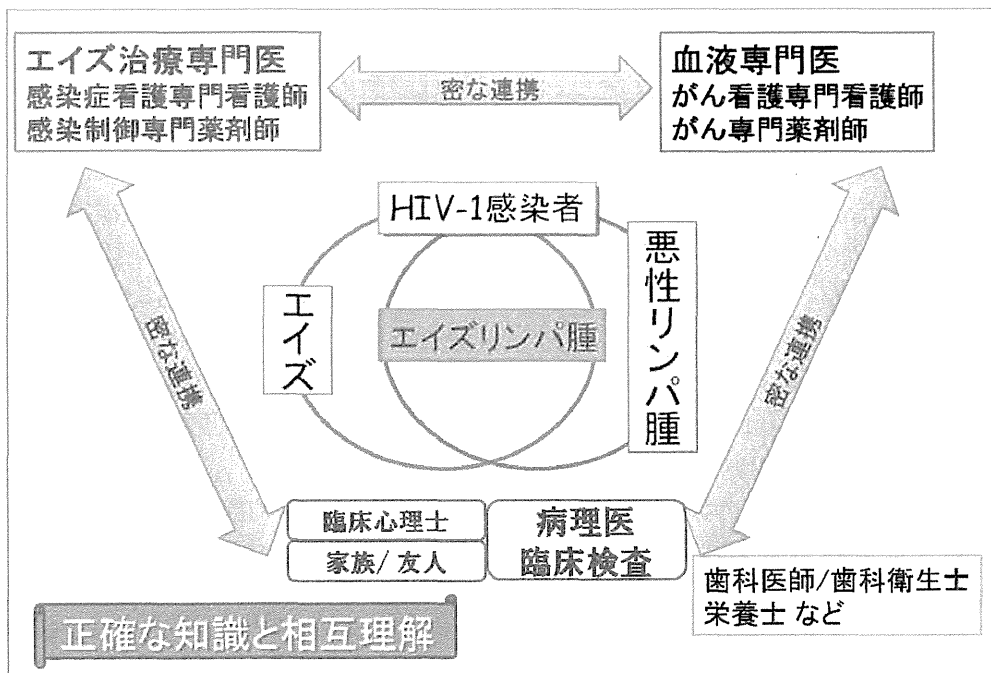
柱2. 診断と病因解明



治療法の確立、予防法・新規治療薬の開発

長期的成果：患者救済と医療費削減

エイズリンパ腫の治療とサポート - チーム医療 -



HIV 関連リンパ腫治療の手引き作成

研究分担者 味澤 篤 東京都保健医療公社豊島病院副院長

研究要旨 Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) に関連した非ホジキン悪性リンパ腫 (AIDS-related lymphoma、ARL) の経験のない血液科医師および human immunodeficiency virus (HIV) 担当医師を対象にエイズ関連非ホジキンリンパ腫治療の手引きの改訂について引き続き検討を行った。

A. 作成目的

抗 HIV 療法および日和見感染症治療の進歩により、HIV 感染症の予後は改善した。しかし、AIDS 関連リンパ腫 (AIDS-related lymphoma、ARL) に代表される悪性腫瘍による死亡率はいまだ高い。また欧米を中心にホジキンリンパ腫をはじめとする非 AIDS 指標悪性腫瘍による死亡率増加も指摘されている。また、ARL による「いきなりエイズ」の症例も多く、ARL は血液専門医が遭遇する可能性の高い疾患である。しかし、ARL の施設当たりの症例経験数は少なく、エイズ特有の合併症や標準的な治療法が確立していない。2009 年に「ARL の治療の手引き Ver1.0」を発表し、2013 年に原発性脳リンパ腫およびホジキンリンパ腫も含んだ「HIV 関連リンパ腫治療の手引き Ver2.0」をエイズ学会誌で公開したことは非常に有用であった。

B. 作成方法

手引きは、厚生労働省エイズ対策研究事業「HIV 感染者の長期予後を規定するエイズリンパ腫の全国規模多施設共同臨床試験の展開と包括的医療体制の確立」班のワーキンググループで、ARL の経験の少ない血液専門医および HIV 感染者担当医を対象に作成する予定である。また 2014-2015 年に新規抗 HIV 薬が導入予定であり ARL 治療時に併用しやすい抗 HIV 薬を最新の知見を取り入れ改訂する予定である。

ワーキンググループのメンバーは、主にエイズリンパ腫の臨床経験豊富なエイズ・血液専門医と悪性リンパ腫を専門とする血液専門医により構成した。平成 26 年度中に 2 回の会合を行った。

表 1. ワーキンググループメンバー

名前	所属
味澤篤	東京都保健医療公社豊島病院
永井宏和	名古屋医療センター臨床研究センター
小田原隆	東京大学医科学研究所感染免疫内科
照井康仁	癌研究会有明病院癌化学療法センター
上平朝子	大阪医療センター免疫感染症科
四本美保子	東京医科大学臨床検査医学科
萩原将太郎	国立国際医療研究センター血液内科
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
岡田誠治	熊本大学エイズ学研究センター

C. 研究結果

HIV 関連リンパ腫治療の手引き Ver 3 を検討した。

D. 考察

ARL は標準治療法が確立しておらず、明確なガイドラインはない。British HIV Association の「HIV Associated Malignancies」、National Cancer Institute のホームページ「AIDS-Related Lymphoma Treatment」 および National

Comprehensive Cancer Network の「Non Hodgkin's Lymphoma」を参考に日本人 ARNHL に最適化された治療手引きを作成し、国内でも活用されている。2014 年には British HIV Association のガイドラインが 6 年ぶりに改訂された。これをふまえてさらに国内外でのエビデンスを基に、「HIV 関連リンパ腫治療の手引き Ver3.0」を発行する予定である。

E. 結論

日本国内での HIV 関連悪性リンパ腫の診療・治療に有用と考えられる。

F. 健康危機情報

該当なし

G. 研究発表

書籍

1) 味澤 篤 AIDS 関連悪性リンパ腫 味澤 篤編 長期療養時代の HIV 感染症/AIDS マニュアル 日本医事新報社 東京 2014 215-221

学会発表

(国内学会)

1) 古畑匡規、佐々木秀悟、関谷紀貴、柳澤如樹、菅沼明彦、味澤 篤、今村顕史 HIV 感染症に合併した MALT リンパ腫の 2 例 第 28 回 日本エイズ学会総会・学術集会 大阪 2014

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

HIV 関連リンパ腫をはじめとする悪性腫瘍合併者の終末医療の質の向上

研究分担者 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 HIV 感染者においても悪性リンパ腫などの AIDS 指標疾患以外の悪性腫瘍が増加してきている。終末期医療は悪性腫瘍合併の HIV 感染者において重要となってきた。全国の HIV 拠点病院、緩和ケア施設にアンケート調査、学会等での討議を通して HIV 感染者の終末期診療の実態を明らかにした。HIV 感染症や抗ウイルス薬に関する診療の知識の普及が重要であるとともに、実際の診療手順の整備を行うことが重要であると考えられた。

A. 研究目的

Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) 指標疾患のほとんどを占める日和見感染症が減少したことにより、HIV 感染者の予後は劇的に改善した。その反面 HIV 感染者の診療で問題となっているのは悪性疾患である。AIDS 指標疾患としての腫瘍以外の悪性腫瘍（肺がん、肝臓がん、大腸がんなど）の増加してきている。HIV 感染者の悪性腫瘍の治療の標準化を行うとともに、終末期治療の提供について検討することが HIV 感染者の医療の向上に重要であると考えられる。本邦での悪性腫瘍合併の HIV 感染者の終末期診療の問題点を明らかにする目的で、全国施設へのアンケートによる実態調査を行った。今後取り組むべき課題を明確にするため、学会・研修会で討議を行った。

B. 研究方法

1) アンケート調査

全国のエイズ拠点病院 387 施設、緩和ケア施設 285 施設にアンケートを郵送にて配布した。HIV 感染者の悪性腫瘍の終末医療の経験、これまで経験した困難点を中心の質問票とした。

回収はエイズ拠点病院 226 施設（59.8%）、緩和ケア施設 179 施設（62.8%）であった。

このアンケート結果について、第 28 回日本エイズ学会学術集会・総会および第 11 回日本臨床腫瘍学会学術集会、第 5 回愛知県地域緩和ケアネットワークにて意見交換を行った。

（倫理面への配慮）

HIV 患者の終末期医療についての討議であり、個人情報を含まない。

C. 研究結果

1) アンケート調査

緩和ケア施設

- がん診療拠点病院は 59 施設（33.0%）であった。
- HIV 感染者の入院の経験があったのは 17 施設（9.5%）だった。HIV 感染患者の受け入れを断ったことがあるのは、20 施設（11.2%）。その理由は、HIV 感染症・診療について経験や知識が乏しいためが 12 施設（60%）、ARV 内服していたためが 12 施設（60%）、緩和ケアスタッフの受け入

れに対する動揺が強かったため 4 施設 (20%)、日和見疾患の併発がありケアが困難と考えたため 3 施設 (15%)、家族へ HIV 感染の告知がされていないため 2 施設 (10%)、HIV 脳症で本人の意思確認が不可能であったため 2 施設 (10%)、HIV 感染者への精神ケアが困難と考えたため 1 施設 (5%)。

エイズ拠点病院

- がん拠点病院は 145 施設 (64.2%) であった。
- HIV 感染悪性腫瘍患者の緩和ケアの経験があるのは 55 施設 (24.3%) であった。経験人数は 1-5 人が 46 施設 (83.6%)、6-10 人が 4 施設 (7.3%)、11-20 人が 2 施設 (3.6%)、21 人以上が 2 施設 (3.6%) であった。未記入が 1 施設あった。

HIV 患者、HIV 感染悪性腫瘍患者を緩和ケア施設に紹介して移行できなかった経験があるのは全施設では 19 施設 (8.4%)。HIV 感染悪性腫瘍患者の緩和ケアを経験した施設では 16 施設 (29.1%)。移行できなかった、経験がないのは 207 施設。

2) 研修会・学会での調査

第 28 回日本エイズ学会学術集会・総会および
第 11 回日本臨床腫瘍学会学術集会

上記学術集会での発表の質疑応答の際に、下記の意見を得た。

- 緩和ケア病棟や在宅ケアチームへ本調査の結果を伝え、配布資料などで今後の HIV 診療について啓蒙できると良い。

- 地域差があるのではないかと。地域連携について積極的に取り組んでいる地域もある。
- 拠点病院以外での HIV 診療についての啓蒙活動を行ってきているが、なかなか現状が変わるまでは難しい。
- 終末期に抗ウイルス薬をいつまで内服していくかの基準は難しい。

第 5 回愛知県地域緩和ケアネットワーク

会を通して、HIV 感染悪性腫瘍患者への終末期医療について多職種から下記の意見を得た。

- HIV 診療について経験がないので、圧倒的に知識が足りない。資料などが欲しい。
- 抗ウイルス薬の内服が終了となった際、普段見慣れない感染症などを起こした時に戸惑うと思う。
- 緩和ケア病棟のある病院で担当する際に、抗ウイルス薬の薬価が問題になるのではないかと考えてしまう。
- 患者の経済面のサポートについて、どう対応していくかの知識がない。
- 肺癌患者などで咯血した際に血を浴びる可能性がある。こういう時の対応の仕方について教えて欲しい。
- リネン、お風呂などについてどう対応して良いか。
- HIV 感染症について家族に告知しない場合に、家族にどのように関わっていくか心配。
- 点滴を指すのを看護師へ任せても良いか。

D. 考察

国内の HIV 拠点病院、緩和ケア施設へ HIV

感染悪性腫瘍患者の終末期医療に関するアンケート調査により、緩和ケア施設側の HIV 診療における知識や経験不足が患者受け入れの障壁となっていることが明らかとなった。また実際に医療を担当する医療者の意見により、当該患者の具体的な診療指針などの手順の取り決めがないことが診療上の問題点であった。

E. 結論

HIV 感染悪性腫瘍患者の医療では終末期診療も含めた総合的な取り組みが必要である。実際の診療手順などの整備が重要であり、今後取り組む課題であると考えられる。

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) Nagai H. Recent advances in Hodgkin lymphoma: interim PET and molecular targeted therapy. *Jpn J Clin Oncol.* 2014 Dec 8. [Epub ahead of print]
- 2) Morishima S, Nakamura S, Yamamoto K, Miyauchi H, Kagami Y, Kinoshita T, Onoda H, Yatabe Y, Ito M, Miyamura K, Nagai H. Moritani S, Sugiura I, Tsushita K, Mihara H, Ohbayashi K, Iba S, Emi N, Okamoto M, Iwata S, Kimura H, Kuzushima K, Morishima Y. Increased T-cell responses to Epstein-Barr virus with high viral load in patients with Epstein-Barr virus-positive diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2014. Au

g 13:1-7. [Epub ahead of print]

- 3) Goto H, Kojima Y, Matsuda K, Kariya R, Taura M, Kuwahara K, Nagai H. Katano H, Okada S. Efficacy of anti-CD47 antibody-mediated phagocytosis with macrophages against primary effusion lymphoma. *Eur J Cancer.*;50(10):1836-46, 2014
- 4) Kojima Y, Hagiwara S, Uehira T, Ajisawa A, Kitanaka A, Tanuma J, Okada S, Nagai H. Clinical outcomes of AIDS-related Burkitt lymphoma: a multi-institution retrospective survey in Japan. *Jpn J Clin Oncol.* 44(4):318-23, 2014
- 5) Kojima Y, Ohashi H, Nakamura T, Nakamura H, Yamamoto H, Miyata Y, Iida H, Nagai H. Acute thrombotic thrombocytopenic purpura after pneumococcal vaccination. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 25(5):512-4, 2014

(総説等)

1. 永井宏和. ホジキンリンパ腫 「レベルアップのためのリンパ腫セミナー」 日本リンパ網内系学会教育委員会編 南江堂 pp116-122, 2014
2. 永井宏和. Burkitt リンパ腫 「レベルアップのためのリンパ腫セミナー」 日本リンパ網内系学会教育委員会編 南江堂 pp164-169, 2014
3. 永井宏和. ホジキンリンパ腫の治療 臨床血液 55(10): 1941-1951, 2014
4. 永井宏和. 限局期ホジキンリンパ腫の治療方針 「EBM 血液疾患の治療 2015-2016」

中外医学社 pp319-323、2014

5. 永井宏和. ホジキンリンパ腫 (血液疾患の分子標的療法) 日本臨床 72(6): 1099-1103, 2014
6. 永井宏和. ABVD 療法 (抗がん剤の副作用と支持療法) 日本臨床 73(suppl. 2): 642-645, 2015

2.学会発表

(国際学会)

1. Nakamura A, Kojima Y, Miyazawa K, Matsumoto S, Kitagawa K, Iida H, Naoe T, Nagai H. Cost benefit of aprepitant in patients receiving high-dose chemotherapy prior to autologous peripheral blood stem cell transplantation. The 50th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, Chicago, USA, 30 May – 3 June, 2014
2. Hasegawa Y, Kojima Y, Sugiyama K, Nakamura H, Yamamoto H, Tokunaga T, Miyata Y, Kunitomi A, Iida H, Naoe T, Nagai H. Risk factor of central nervous system for patients with diffuse large B-cell lymphoma in post-rituximab era. XXXV World Congress International Society of Hematology. Beijing, China, 4-7 September, 2014.
3. Hagiwara K, Miyata Y, Naoe T, Nagai H. Combination of the HDAC inhibitor vorinostat with Syk inhibitor induced synergistic cytotoxicity via down-regulation of NF-kB pathway in mantle cell lymphoma. XXXV World Congress International Society of Hematology. Beijing, China, 4-7 September, 2014.
4. Hagiwara K, Iida H, Miyata Y, Naoe T, Nagai H. Combination of the Histone Deacetylase Inhibitor Vorinostat with a B-Cell Receptor Signaling Inhibitor Markedly Decreases Cyclin D1 Expression in a Mantle Cell Lymphoma Cell Line. ASH Annual Meeting and Exposition, San Francisco, USA,

December 6-9, 2014

5. Maruyama D, Ueno T, Tokunaga T, Nagai H, Usami T, Ueda R, Tobinai K. Phase I/II Study of Pralatrexate in Japanese Patients with Relapsed or Refractory Peripheral T-cell Lymphoma (R/R PTCL): Phase I Results. 7th T cell lymphoma Forum, San Francisco, USA, January 29-31, 2015

(国内学会)

1. 永井宏和. ホジキンリンパ腫に対する標準療法 (シンポジウム) —ガイドラインのポイントを踏まえて—第 54 回日本リンパ網内系学会総会、山形、2014 年 6 月 19-21 日
2. 能澤一樹、小島勇貴、國富あかね¹⁾、水野重¹⁾、長谷川祐太、杉山圭司、中村裕幸、山本秀行、徳永隆之、宮田泰彦、森谷鈴子、飯田浩充、直江知樹、永井宏和. ネフローゼ症候群合併濾胞性リンパ腫に対してリツキシマブ単独療法を施行した 1 例第 54 回日本リンパ網内系学会総会、山形、2014 年 6 月 19-21 日
3. 永井宏和、小椋美知則、塚崎邦弘、上田龍三、飛内賢正. 再発・難治性の日本人末梢性 T 細胞リンパ腫 (PTCL) 患者を対象とするフォロデシンの第 I/II 相臨床試験、第 54 回日本リンパ網内系学会総会、山形、2014 年 6 月 19-21 日
4. 泉本真孝、山本秀行、小島勇貴、中村裕幸、徳永隆之、宮田泰彦、國富あかね、飯田浩充、西山久美子、高野杏子、中村智信、直江知樹、永井宏和. 全身性エリテマトーデスに合併した治療抵抗性血球貪食症候群に対してエトポシド療法が有効であった 1 例第 3 回日本血液学会東海地方会、名古屋、2014 年 4 月 26 日
5. Kojima Y, Iwasaki N, Yanaga Y, Tanuma J, Koizumi Y, Uehira T, Yotsumoto M, Ajisawa A, Hagiwara S, Okada S, Nagai H. End-of-life care for human immunodeficiency virus-infected patients with malignancies in Japan. 第 11 回日本臨床腫瘍学会学術集会、福岡、2014 年 7 月 17-19 日

6. Nakamura A, Kojima Y, Miyazawa K, Matsumoto S, Kitagawa C, Iida H, Naoe T, Nagai H. Cost benefit of aprepitant in patients receiving high-dose chemotherapy prior to autologous peripheral blood stem cell transplantation. 第11回日本臨床腫瘍学会学術集会、福岡、2014年7月17-19日
7. Hagiwara K, Miyata Y, Naoe T, Nagai H. Bendamustine and Btk inhibitor show the synergistic cytotoxicity in mantle cell lymphoma cell lines. 第73回日本癌学会学術総会、横浜、2014年9月25-27日
8. Nakamura A, Kojima Y, Miyazawa K, Matsumoto S, Kitagawa C, Iida H, Naoe T, Nagai H. Cost benefit of aprepitant in patients receiving high-dose chemotherapy prior to autologous peripheral blood stem cell transplantation. 第76回日本血液学会学術集会、大阪、2014年10月31日-11月2日
9. Uchida T, Ogura M, Uike N, Ishizawa K, Tobinai K, Nagahama F, Sonehara Y, Nagai H. Phase I study of darnaparsin in Japanese patients with relapsed or refractory PTCL. 第76回日本血液学会学術集会、大阪、2014年10月31日-11月2日
10. Hasegawa Y, Kojima Y, Sugiyama K, Nakamura H, Yamamoto H, Tokunaga T, Miyata Y, Kunitomi A, Iida H, Naoe T, Nagai H. Clinical benefit of CNS prophylaxis for patients with diffuse large B-cell lymphoma. 第76回日本血液学会学術集会、大阪、2014年10月31日-11月2日
11. Koizumi Y, Ota Y, Ogawa Y, Yajima K, Uehira T, Yotsumoto M, Tamura J, Hagiwara S, Ajisawa A, Nagai H, Katano H, Okada S. Clinical & pathological aspects of plasmablastic lymphoma in AIDS – Analysis of 24 cases in Japan. 第76回日本血液学会学術集会、大阪、2014年10月31日-11月2日
12. Hagiwara K, Miyata Y, Naoe T, Nagai H. Mechanism of enhanced cytotoxicity of vorinostat combined with Syk inhibitor in mantle cell lymphoma. 第76回日本血液学会学術集会、大阪、2014年10月31日-11月2日
13. Yamamoto H, Tokunaga T, Hasegawa Y, Sugiyama K, Nakamura h, Miyata Y, Kunitomi A, Iida H, Naoe T, Nagai H. Up-front autologous stem cell transplantation for DLBCL of our institute in rituximab era. 第76回日本血液学会学術集会、大阪、2014年10月31日-11月2日
14. Nozawa K, Tokunaga T, Hasegawa Y, Sugiyama K, Nakamura h, Miyata Y, Kunitomi A, Iida H, Naoe T, Nagai H. A case of autoimmune hemolytic anemia developed severe aspergillus related pericarditis. 第76回日本血液学会学術集会、大阪、2014年10月31日-11月2日
15. Nakamura H, Hasegawa Y, Sugiyama K, Tokunaga T, Miyata Y, Kunitomi A, Iida H, Naoe T, Nagai H. Outcome of allogeneic transplantation for Hodgkin lymphoma. 第76回日本血液学会学術集会、大阪、2014年10月31日-11月2日
16. 永井宏和. ホジキンリンパ腫の治療（教育講演）、第76回日本血液学会学術集会、大阪、2014年10月31日-11月2日
17. 湯浅恵理、伊藤千紗、中川光、棚橋真規夫、駒野淳、杉浦互、永井宏和、飯田浩充、宮田泰彦。フローサイトメトリー検査における5 color 解析法の導入による影響、第68回

国立病院総合医学会、横浜、2014年11月
14-15日

18. 喜多桂、中村裕幸、長谷川祐太、杉山圭司、
山本秀行、小島勇貴、徳永隆之、宮田泰彦、
國富あかね、飯田浩充、直江知樹、沖昌英、
永井宏和、気道ステントを用いて気道確保
し化学療法を施行した縦隔原発大細胞型 B
細胞性リンパ腫 2 例、第 68 回国立病院総合
医学会、横浜、2014年11月14-15日

19. 小島勇貴、岩崎奈美、矢永由里子、田沼順
子、小泉祐介、上平朝子、四本美保子、味
澤篤、萩原將太郎、岡田誠治、永井宏和、HIV
感染悪性腫瘍患者の終末期医療について
の国内アンケート調査、第 28 回日本エイズ学
会学術集会・総会、大阪、2014年12月3-5
日

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

HIV 関連バーキットリンパ腫の治療法開発

研究分担者 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期待されている。これは当研究班で行った本邦の全国規模の後方視的解析でも示唆されている。AIDS 関連バーキットリンパ腫治療の最適化を図るために臨床第 II 相試験を施行中である (UMIN000011661)。試験治療としてリツキシマブ併用の dmCODOX-M/IVAC 療法を採用した。本治療の有効性と安全性を評価する。現在症例登録中である。

A. 研究目的

近年、cART の導入により、日和見感染症が減少したため、HIV 感染者の予後は著しく改善した。しかし、AIDS 関連バーキットリンパ腫 (BL) は CD4 数など免疫状態に関係なく HIV 患者に併発するとされ、頻度は低下していない。

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。AIDS 関連 BL における rituximab 併用の高強度治療 (dmCODOX-M/IVAC 療法 (cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, high-dose methotrexate/ ifosfamide, etoposide, high-dose cytarabine) の有用性と安全性を検証するため、臨床第 II 相試験を行った。

B. 研究方法

目的：AIDS 関連 BL に対するリツキシマブ併用 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。

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、日和見疾患発生頻度、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:

リツキシマブ併用 dmCODOX-M/IVAC 療法 (図 1)。

プロトコール (添付)

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。

(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。EDCによるCRFの管理を行うシステムを完備した。以下の5施設でIRB承認が得られた。しかし、症例登録が未だない。

- ・ 国立病院機構名古屋医療センター
- ・ 北海道大学病院
- ・ 国立病院機構九州医療センター
- ・ 都立駒込病院
- ・ 東京医科大学

臨床試験登録:UMIN000011661

D. 考察

AIDS 関連 BL の標準的治療法は確立されていない。非 AIDS の BL と同様の高強度の治療法が有用であるとの報告があるが臨床試験により検証されていない。また B 細胞性リンパ腫に有用であるリツキシマブの併用の意義は明らかにされていない。AIDS 関連 BL に対する dmCODOX-M/IVAC 療法+リツキシマブの有効性と安全性の検証のため、臨床第 II 相試験を行う意義は高いと考えられる。症例登録を推進するため

に、参加施設の拡充を図る必要がある。

E. 結論

AIDS 関連 BL は高強度の化学療法の有用性を検証するためリツキシマブ併用 dm-CODOX-M/IVAC 療法の臨床第 II 相試験を実施した。現在症例登録中である。

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. Nagai H. Recent advances in Hodgkin lymphoma: interim PET and molecular targeted therapy. *Jpn J Clin Oncol*. 2014 Dec 8. [Epub ahead of print]
2. Morishima S, Nakamura S, Yamamoto K, Miyauchi H, Kagami Y, Kinoshita T, Onoda H, Yatabe Y, Ito M, Miyamura K, Nagai H, Moritani S, Sugiura I, Tsuchihata K, Mihara H, Ohbayashi K, Iba S, Emi N, Okamoto M, Iwata S, Kimura H, Kuzushima K, Morishima Y. Increased T-cell responses to Epstein-Barr virus with high viral load in patients with Epstein-Barr virus-positive diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2014. Aug 13:1-7. [Epub ahead of print]
3. Goto H, Kojima Y, Matsuda K, Kariya R, Taura M, Kuwahara K, Nagai H, Katanohira H, Okada S. Efficacy of anti-CD47 antibody-mediated phagocytosis with macrophages against primary effusion lymphoma. *Eur J Cancer*.;50(10):1836-46, 2014

4. Kojima Y, Hagiwara S, Uehira T, Ajisawa A, Kitanaka A, Tanuma J, Okada S, Nagai H. Clinical outcomes of AIDS-related Burkitt lymphoma: a multi-institution retrospective survey in Japan. *Jpn J Clin Oncol.* 44(4):318-23, 2014
 5. Kojima Y, Ohashi H, Nakamura T, Nakamura H, Yamamoto H, Miyata Y, Iida H, Nagai H. Acute thrombotic thrombocytopenic purpura after pneumococcal vaccination. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 25(5):512-4, 2014
- (総説等)
1. 永井宏和. ホジキンリンパ腫 「レベルアップのためのリンパ腫セミナー」 日本リンパ網内系学会教育委員会編 南江堂 pp116-122, 2014
 2. 永井宏和. Burkitt リンパ腫 「レベルアップのためのリンパ腫セミナー」 日本リンパ網内系学会教育委員会編 南江堂 pp164-169, 2014
 3. 永井宏和. ホジキンリンパ腫の治療 臨床血液 55(10): 1941-1951, 2014
 4. 永井宏和. 限局期ホジキンリンパ腫の治療方針 「EBM 血液疾患の治療 2015-2016」 中外医学社 pp319-323, 2014
 5. 永井宏和. ホジキンリンパ腫(血液疾患の分子標的療法) 72(6): 1099-1103, 2014
 6. 永井宏和. ABVD 療法(抗がん剤の副作用と支持療法) 73(suppl. 2): 642-645, 2015
2. 学会発表
(国際学会)
1. Nakamura A, Kojima Y, Miyazawa K, Matsumoto S, Kitagawa K, Iida H, Naoe T, Nagai H. Cost benefit of aprepitant in patients receiving high-dose chemotherapy prior to autologous peripheral blood stem cell transplantation. The 50th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, Chicago, USA, 30 May – 3 June, 2014
 2. Hasegawa Y, Kojima Y, Sugiyama K, Nakamura H, Yamamoto H, Tokunaga T, Miyata Y, Kunitomi A, Iida H, Naoe T, Nagai H. Risk factor of central nervous system for patients with diffuse large B-cell lymphoma in post-rituximab era. XXXV World Congress International Society of Hematology. Beijing, China, 4-7 September, 2014.
 3. Hagiwara K, Miyata Y, Naoe T, Nagai H. Combination of the HDAC inhibitor vorinostat with Syk inhibitor induced synergistic cytotoxicity via down-regulation of NF-kB pathway in mantle cell lymphoma. XXXV World Congress International Society of Hematology. Beijing, China, 4-7 September, 2014.
 4. Hagiwara K, Iida H, Miyata Y, Naoe T, Nagai H. Combination of the Histone Deacetylase Inhibitor Vorinostat with a B-Cell Receptor Signaling Inhibitor Markedly Decreases Cyclin D1 Expression in a Mantle Cell Lymphoma Cell Line. ASH Annual Meeting and Exposition, San Francisco, USA, December 6-9, 2014
 5. Maruyama D, Ueno T, Tokunaga T, Nagai H, Usami T, Ueda R, Tobinai K. Phase I/II Study of Pralatrexate in Japanese Patients with Relapsed or Refractory Peripheral T-cell Lymphoma (R/R PTCL): Phase I Results. 7th T cell lymphoma Forum, San Francisco, USA, January 29-31, 2015

(国内学会)

1. 永井宏和. ホジキンリンパ腫に対する標準療法 (シンポジウム) —ガイドラインのポイントを踏まえて—第 54 回日本リンパ網内系学会総会、山形、2014 年 6 月 19-21 日
2. 能澤一樹、小島勇貴、國富あかね¹⁾、水野重¹⁾、長谷川祐太、杉山圭司、中村裕幸、山本秀行、徳永隆之、宮田泰彦、森谷鈴子、飯田浩充、直江知樹、永井宏和. ネフローゼ症候群合併濾胞性リンパ腫に対してリツキシマブ単独療法を施行した 1 例第 54 回日本リンパ網内系学会総会、山形、2014 年 6 月 19-21 日
3. 永井宏和、小椋美知則、塚崎邦弘、上田龍三、飛内賢正. 再発・難治性の日本人末梢性 T 細胞リンパ腫 (PTCL) 患者を対象とするフォロデシンの第 I/II 相臨床試験、第 54 回日本リンパ網内系学会総会、山形、2014 年 6 月 19-21 日
4. 泉本真孝、山本秀行、小島勇貴、中村裕幸、徳永隆之、宮田泰彦、國富あかね、飯田浩充、西山久美子、高野杏子、中村智信、直江知樹、永井宏和. 全身性エリテマトーデスに合併した治療抵抗性血球貪食症候群に対してエトポンド療法が有効であった 1 例第 3 回日本血液学会東海地方会、名古屋、2014 年 4 月 26 日
5. Kojima Y, Iwasaki N, Yanaga Y, Tanuma J, Koizumi Y, Uehira T, Yotsumoto M, Ajisawa A, Hagiwara S, Okada S, Nagai H. End-of-life care for human immunodeficiency virus-infected patients with malignancies in Japan. 第 11 回日本臨床腫瘍学会学術集会、福岡、2014 年 7 月 17-19 日
6. Nakamura A, Kojima Y, Miyazawa K, Matsumoto S, Kitagawa C, Iida H, Naoe T, Nagai H. Cost benefit of aprepitant in patients receiving high-dose chemotherapy prior to autologous peripheral blood stem cell transplantation. 第 11 回日本臨床腫瘍学会学術集会、福岡、2014 年 7 月 17-19 日
7. Hagiwara K, Miyata Y, Naoe T, Nagai H. Bendamustine and Btk inhibitor show the synergistic cytotoxicity in mantle cell lymphoma cell lines. 第 73 回日本癌学会学術総会、横浜、2014 年 9 月 25-27 日
8. Nakamura A, Kojima Y, Miyazawa K, Matsumoto S, Kitagawa C, Iida H, Naoe T, Nagai H. Cost benefit of aprepitant in patients receiving high-dose chemotherapy prior to autologous peripheral blood stem cell transplantation. 第 76 回日本血液学会学術集会、大阪、2014 年 10 月 31 日-11 月 2 日
9. Uchida T, Ogura M, Uike N, Ishizawa K, Tobinai K, Nagahama F, Sonehara Y, Nagai H. Phase I study of darnaparsin in Japanese patients with relapsed or refractory PTCL. 第 76 回日本血液学会学術集会、大阪、2014 年 10 月 31 日-11 月 2 日
10. Hasegawa Y, Kojima Y, Sugiyama K, Nakamura H, Yamamoto H, Tokunaga T, Miyata Y, Kunitomi A, Iida H, Naoe T, Nagai H. Clinical benefit of CNS prophylaxis for patients with diffuse large B-cell lymphoma. 第 76 回日本血液学会学術集会、大阪、2014 年 10 月 31 日-11 月 2 日
11. Koizumi Y, Ota Y, Ogawa Y, Yajima K, Uehira T, Yotsumoto M, Tamura J, Hagiwara S, Ajisawa A, Nagai H, Katano H, Okada S. Clinical & pathological aspects of plasmablastic lymphoma in AIDS – Analysis of 24 cases in Japan-. 第 76 回日本血液学会学術集会、大阪、2014 年 10