

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 剤以上組み合わせて使用する

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

エイズリンパ腫で最も多いび慢性B細胞性リンパ腫(DLBCL)、2番目に多く悪性度の高いパーキットリンパ腫、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流出することはなく、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、替わってパ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パーキットリンパ腫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)。パ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: エイズリンパ腫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 - 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事が必要である。

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、比較的解釈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

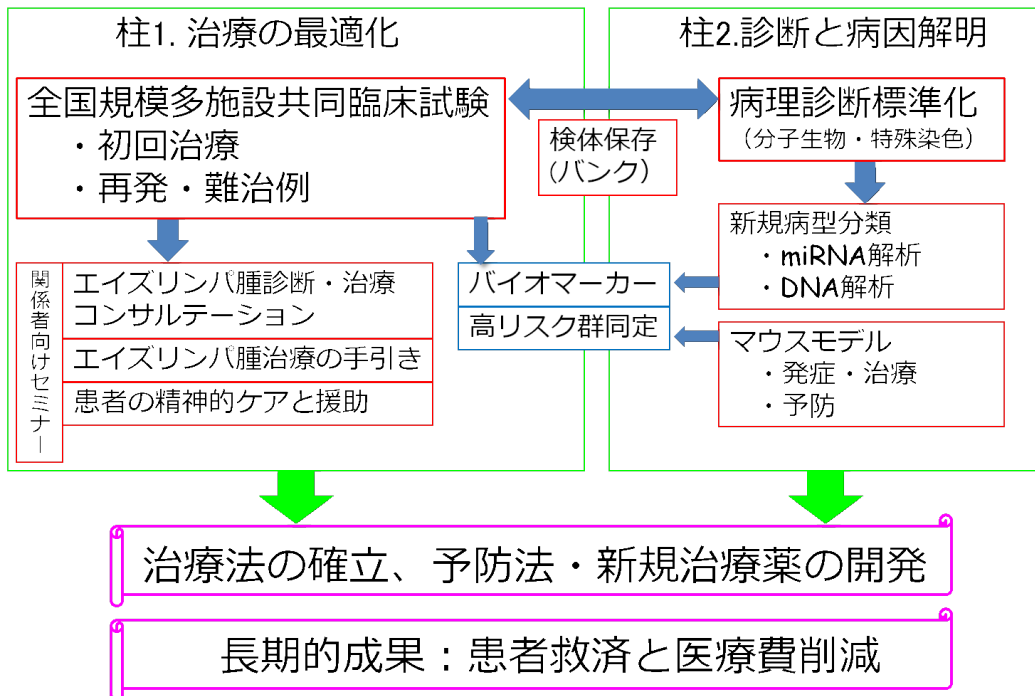
日本人に最適化されたエイズリンパ腫の治療法の確立とエイズリンパ腫の克服に向けて、本邦におけるエイズリンパ腫の実態調査を行い、多施設共同臨床試験を進めている。また、病理診断のためのフローチャートを作成し、フローチャートに基づいて症例検討を行った結果、その有用性が確認された。新たなエイズリンパ腫のバイオマーカーの検索、エイズリンパ腫発症・治療マウスモデルの作成、抗体療法・NF- κ B 阻害剤の有用性についての知見を得るなどの研究の進展が認められた。エイズリンパ腫の包括的医療体制構築のためには、終末期医療体制の整備が不可欠であることが確認された。

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



エイズリンパ腫の治療とサポート - チーム医療 -

