厚生労働科学省研究費補助金（エイズ対策研究事業）
分担研究報告書

HIV 感染者における形質芽細胞リンパ腫に関する研究

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
研究協力者　小泉 祐介　愛知医科大学病院　臨床感染症科
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。我々は主要病院の PBL 24 症例に関して後方視的に調査した。結果として①PBL はここ数年で急激に患者数が増加しており、特に 2011 年以降に頻発した症例は生物学的に悪性度が高い、②患者は 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い、③免疫組織化学的には既報と矛盾せず形質細胞マーカーと EBER が高頻度に陽性である、④発症時 CD4 数≧100/μL と初回治療に伴う完全寛解が予後良好因子であった、等の所見を見出した。宿主免疫を考慮した治療戦略が必要と考えられた。

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、巨大腫瘤病変（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（萩原將太郎)、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（池ケ谷諭史)、川崎医科大学附属病院血液内科（和田秀穂)

２．研究の進捗状況

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。現在は解析が終了し、論文化し現在投稿中である。

３．解析結果

① 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。

また、2010年以前に発症した11例と、2011年以降に発症した 13 例を比較したところ、組織学的には大きな違いがないものの、前者では口腔病変が多く（64%, vs.18%, p=0.032, Fisher's exact test)、骨髄・中枢神経浸潤を認めず、初回化学療法にて完全寛解率が高かった（73%, vs.15%, p=0.011, Fisher's exact test)。

② 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。

③ 発症時CD4数（/μL）

発症時のCD4数は中央値67.5（1-520）/μL

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。

④病変部位

リンパ節病変は14例(全症例の58%)に認め、頚部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。

⑤臨床病期

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

⑥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。

⑦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)。

Kaplan-Meier 解析では、予後良好因子として発症時 CD4 数 100 以上(p=0.027, Log-rank test)、初回化学療法に伴う完全寛解(p=0.0016, Log-rank test)が挙げられた。そして CD4 数が 100 以上の症例では初回化学療法に伴う完全寛解率が高い傾向にあった(p=0.019, Fisher's exact test)。

D. 考察

本研究より得られた主な知見として、以下の 5 点が挙げられる。

① HIV 患者における PBL は、近年急増しており、特に 2011-12 年の群発例では生物学的な悪性度が強い。

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（図 7)、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、2011 年以降に発症した 13 例は、それ以前に発症した 11 例と比べて生物学的に悪性度が強く、治療抵抗性と考えられた。

②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。

③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。

④発症時の CD4 数≧100/μL、初回化学療法での完全寛解達成が予有意な後良好因子であった。

この所見も既存の報告と矛盾せず、患者の免疫状態が予後に関わっていることを示していると考えられる。

E. 結論

本邦では HIV 患者における PBL はここ数年で飛躍的に増加しており、その生物学的悪性度は以前と比較して変化してきているように思える。患者免疫能の高い状態では比較的予後良好であったことから、リンパ腫病変の早期発見と、PBL を念頭に置いた正確な診断、十分な化学療法と、患者免疫能に配慮した治療選択と支持療法が重要であると考えられた。

F. 健康危機情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

１） Ogawa Y, Watanabe D, Hirota K, Ikuma M, Yajima K, Kasai D, Mori K, Ota Y, Nishida Y, Uehira T, Mano M, Yamane T, Shirasaka T；Rapid Multiorgan Failure due to Large B-cell Lymphoma Arising in Human Herpesvirus-8-associated Multicentric Castleman's Disease in a Patient with Human Immunodeficiency Virus Infection. Intern Med. 53(24): 2805-9,2014

２） 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 in Japan. *Jpn J Clin Oncol*, 44(4): 318-23, 2014

３） Ota Y, Hishima T, Mochizuki M, Kodama Y, Moritani S, Oyaizu N, Mine S, Ajisawa A, Tanuma J, Uehira T, Hagiwara S, Yajima K, Koizumi Y, Shirasaka T, Kojima Y, Nagai H, Yokomaku Y, Shiozawa Y, Koibuchi T, Iwamoto A, Oka S, Hasegawa H, Okada S, Katano H. Classification of AIDS-related lymphoma cases between 1987 and 2012 in Japan based on the WHO Classification of Lymphomas, fourth edition. *Cancer Med* 3(1) : 143-53, 2014

（総説等）

１） 上平朝子．エイズに見られる感染症と悪性腫瘍（14）進行性多巣性白質脳症．化学療法の領域 30(12)：2152-9,2014

２） 杉本彩，中水流正一，福富啓祐，日比野

賢嗣，木村圭一，田村猛，坂根貞嗣，岩崎哲也，岩崎竜一朗，長谷川裕子，榊原祐子，山田拓哉，外山隆，石田永，小川吉彦，矢嶋敬史郎，上平朝子，児玉良典，三田英治.肝生検で診断されたAIDS関連バーキットリンパ腫の2例.日本消化器病学会雑誌 111(suppl-1); 429, 2014

３） 今村顕史、加藤博史、照屋勝治、上平朝子、矢嶋敬史郎、四本美保子、岡田誠治、片野晴隆. エイズに合併するカポジ肉腫などのHHV-8関連疾患に対する治療の手引き. 日本エイズ学会誌 16(1):42-51,2014

2. 学会発表

（国内学会）

１） 小泉祐介（滋賀医科大学消化器・血液内科）、大田泰徳、小川吉彦、矢嶋敬史郎、上平朝子、四本美保子、田沼順子、萩原將太郎、味澤　篤、永井宏和、片野晴隆、岡田誠治. AIDSに合併したPlasmablastic lymphoma24例の解析.第76回日本血液学会総会（大阪）、　平成26年11月2日

２） 小泉祐介（滋賀医科大学消化器・血液内科）、古屋彩、奥野貴史、南口仁志、程原佳子、安藤朗、藤山佳秀　当科におけるPCNSLの治療戦略. 第76回日本エイズ学会総会(大阪)、　平成26年12月4日

３） 小川吉彦、廣田和之、伊熊素子、矢嶋敬史郎、笠井大介、渡邊大、西田恭治、上平朝子、岡田誠治、白阪琢磨.HIV陽性者におけるPET（Positron emission tomography）検査に関する後方視的検討.第28回日本エイズ学会、大阪、2014年12月

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

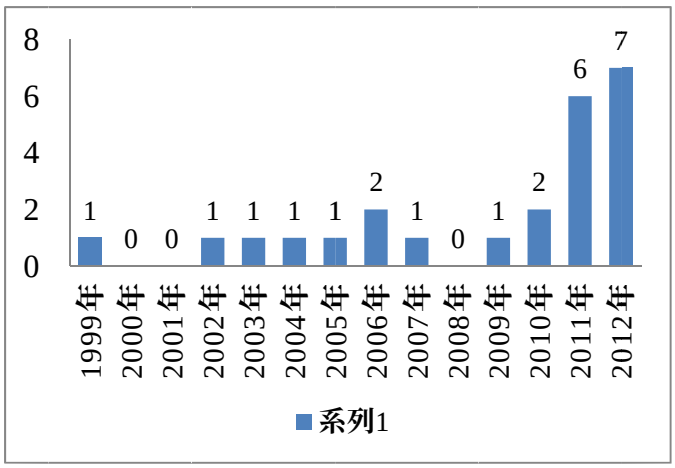

図2：診断時の臨床病期 (n=24)

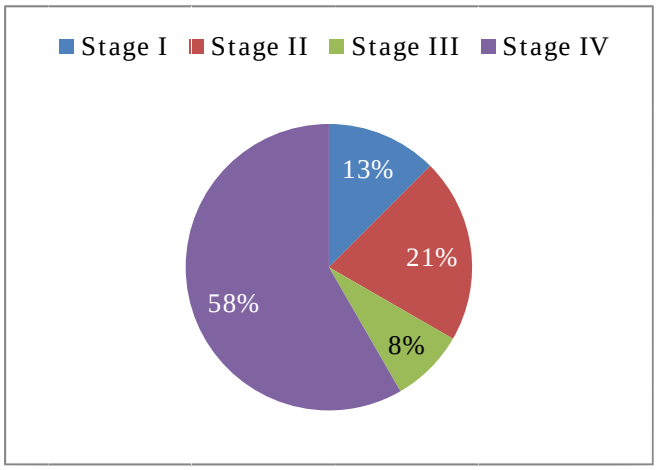

図3：1st line 治療のレジメン (n=23)

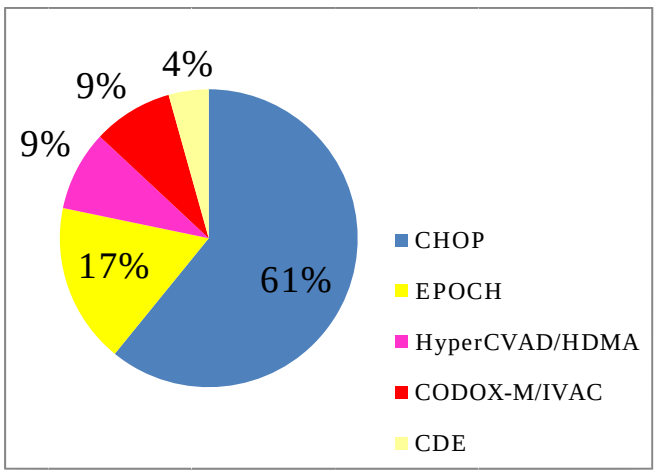

図4： 治療レジメンと生存期間

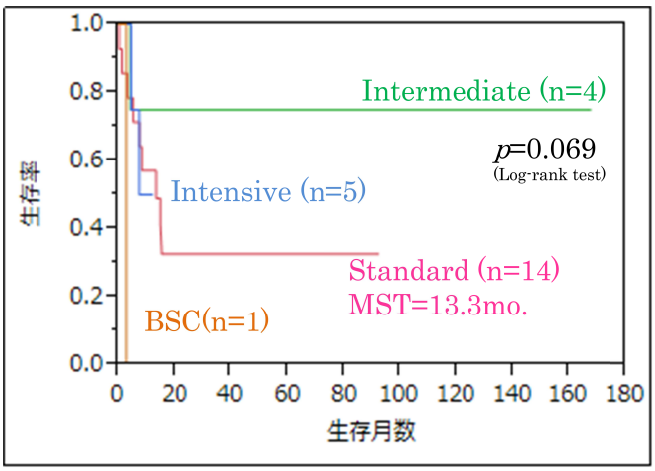

図5： 発症時 CD4 数と生存期間

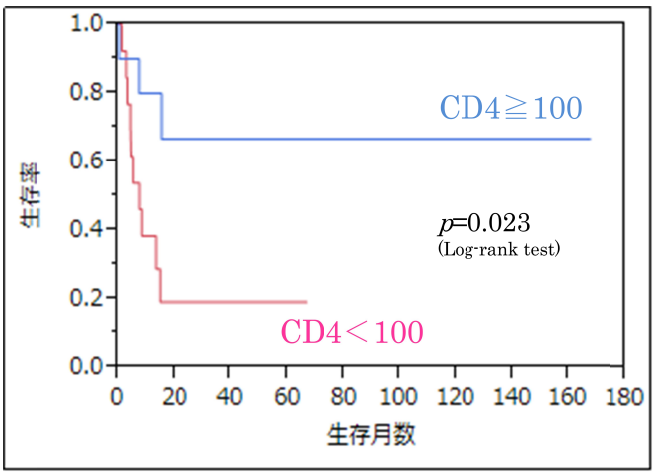

図6：初回治療反応性と生存期間

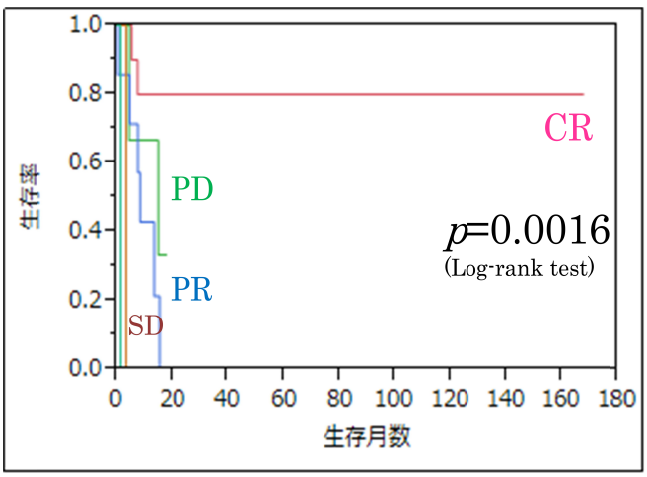
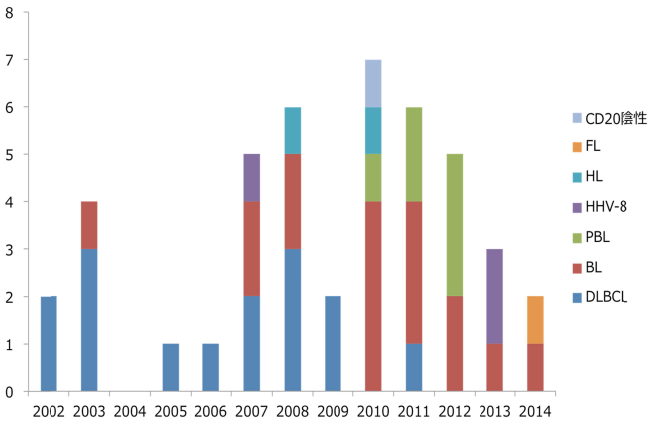
図 7:大阪医療センターの悪性リンパ腫の組織型別の推移（原発性脳リンパ腫除く）