

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	---17
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	---45
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	---55
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	---61
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	---69

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-κB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

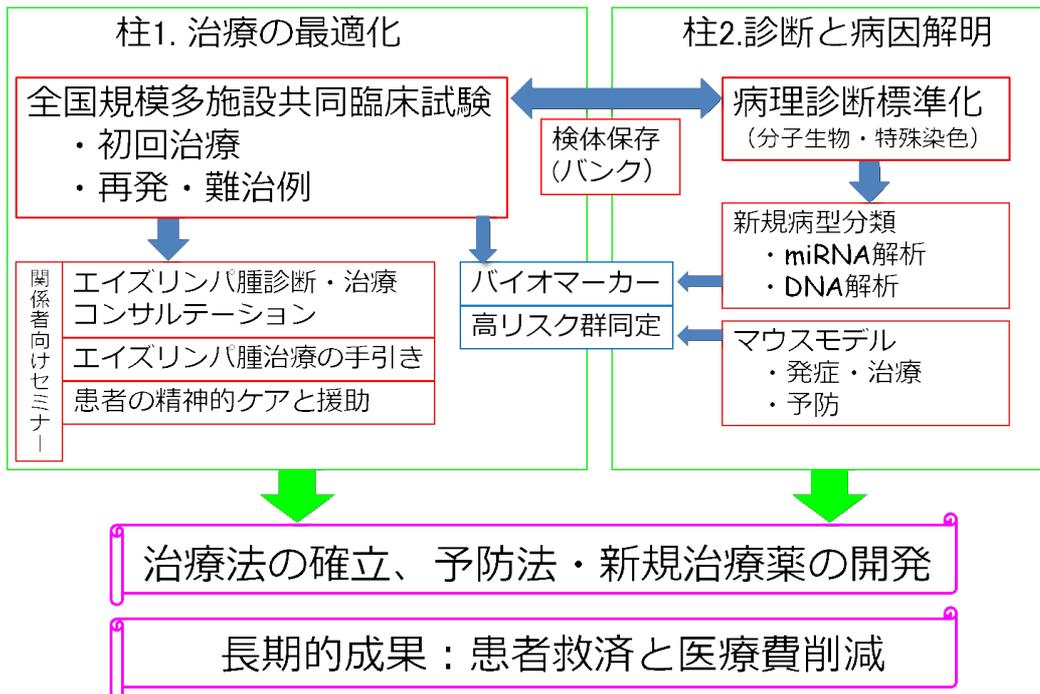
日本人に最適化されたエイズリンパ腫の治療法の確立とエイズリンパ腫の克服に向けて、本邦におけるエイズリンパ腫の実態調査を行い、多施設共同臨床試験を進めている。また、病理診断のためのフローチャートを作成し、フローチャートに基づいて症例検討を行った結果、その有用性が確認された。新たなエイズリンパ腫のバイオマーカーの検索、エイズリンパ腫発症・治療マウスモデルの作成、抗体療法・NF- κ B 阻害剤の有用性についての知見を得るなどの研究の進展が認められた。エイズリンパ腫の包括的医療体制構築のためには、終末期医療体制の整備が不可欠であることが確認された。

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。

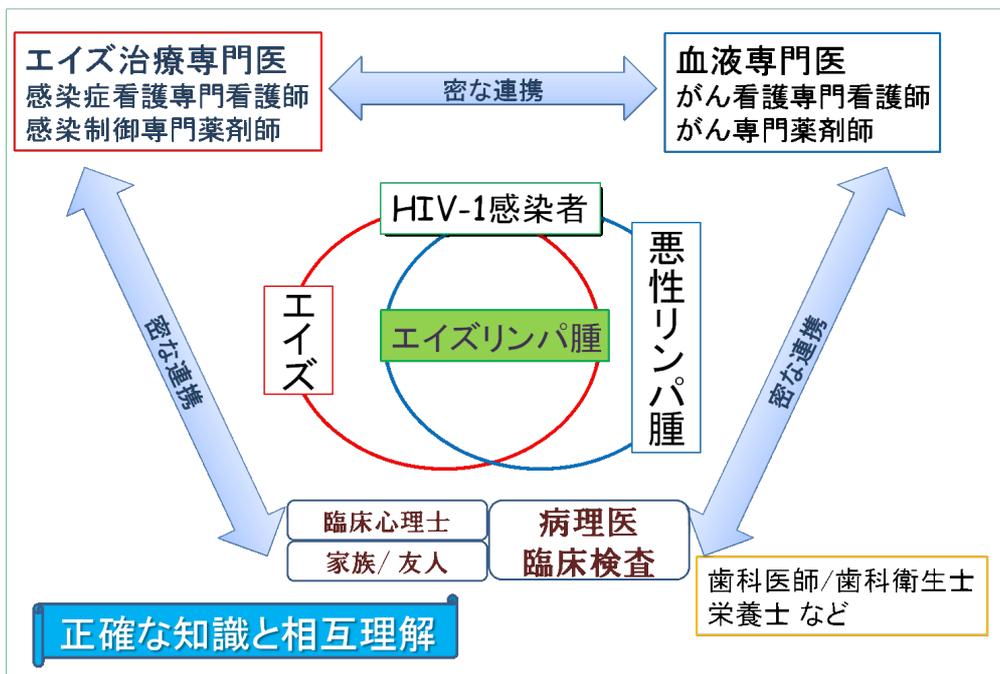
F. 健康危機情報

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 -



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かったため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。
- 肺がん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

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, Katanano 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- κ B 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、水野重、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 allogenic 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

HIV 関連パ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 関連パ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 関連パ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 関連パーキットリンパ腫(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パ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

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. Aug 13:1-7. [Epub ahead of print]
3. Goto H, Kojima Y, Matsuda K, Kariya R, Taura M, Kuwahara K, Nagai H, Katanano 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-κB 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)ーガイドラインのポイントを踏まえてー第 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

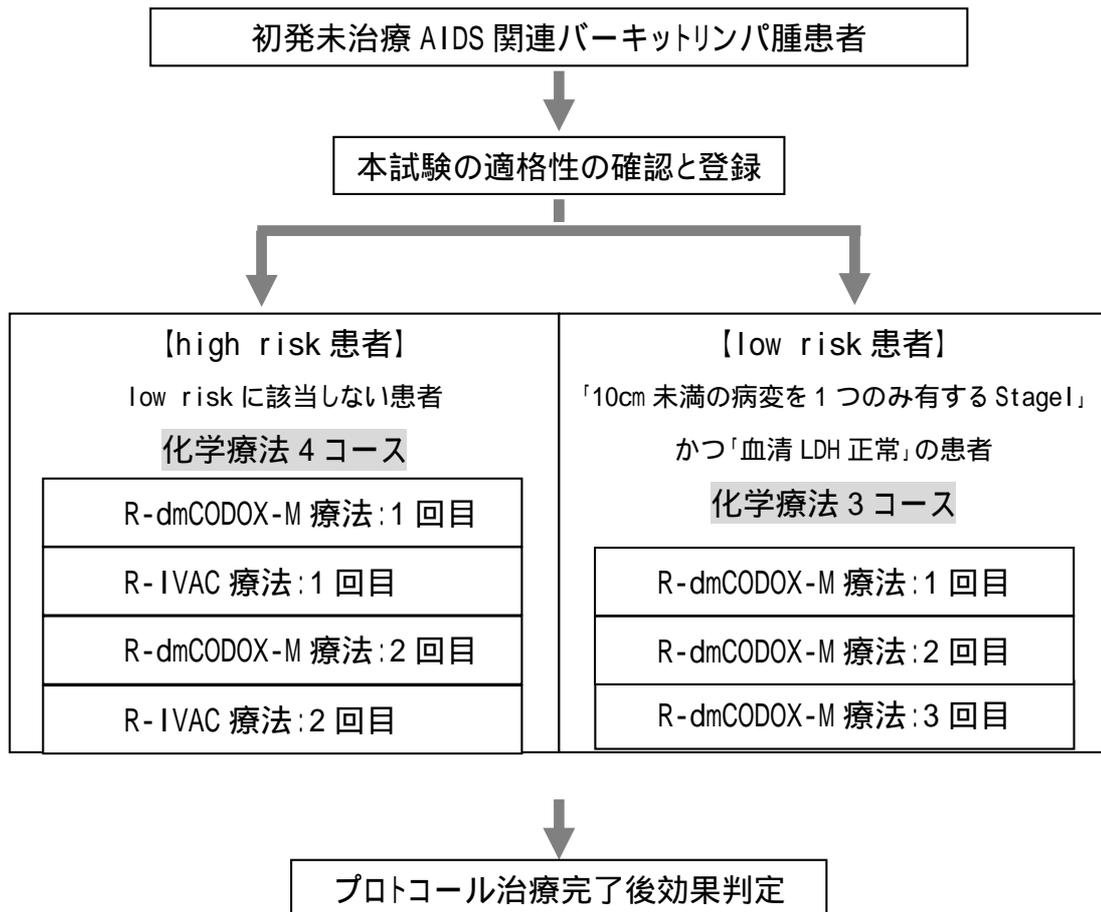
14. Nozawa K, Tokunaga T, Hasegawa Y, Sugiyama K, Nakamura h, Miyata Y, Kunitomi A, Iida H, Naoe T, Nagai H. A case of autoimmune hemolytic anemia developed severe aspergillus related pericarditis. 第76回日本血液学会学術集会、大阪、2014年10月31日-11月2日
15. Nakamura H, Hasegawa Y, Sugiyama K, Tokunaga T Miyata Y, Kunitomi A, Iida H, Naoe T, Nagai H. Outcome of allogenic 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、萩原将太郎、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

3 . その他
特になし

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

図 1 AIDS 関連 BL に対する rituximab 併用 dose-modified CODOX-M/IVAC の臨床第 2 相試験のシエーマ



**初発未治療の AIDS 関連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
多施設共同第 II 相臨床試験**

Phase II study of the addition of rituximab to dmCODOX-M/IVAC
therapy for AIDS-related burkitt lymphoma

(ABL-R trial)

Ver.2.1

厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業
「HAART 時代の長期予後を脅かす治療抵抗性エイズリンパ腫に対する
多面的治療戦略開発に関する研究」班

研究代表者

永井 宏和

独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター

研究事務局

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

禁止事項

施設外への配布を禁止します。
本臨床試験登録を行っていない症例
に

2013 年 6 月 10 日 実施計画書 version 1.0. 作成

2013 年 7 月 26 日 実施計画書 version 1.0. 承認

2014年3月4日 実施計画書 version 2.0. 承認

<問い合わせ先>

選択基準や治療変更基準等の臨床的判断を要するもの、有害事象関連：

研究代表者：永井 宏和(独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター)

TEL:052-951-1111 (内線6218) FAX:052-951-9075

E-mail:nagaih@nnh.hosp.go.jp

研究事務局：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)

TEL: 052-744-2141

E-mail:yukik@med.nagoya-u.ac.jp

登録手順、記録用紙(CRF)等：

名古屋医療センター 臨床研究センター

NHO 臨床研究事業部 データセンター

OSCR データセンター

TEL:052-951-1111 (内線 2751) FAX:052-972-7740

E-mail:datacenter@nnh.go.jp

改正/改訂/修正・補足履歴

- * 本試験登録および本試験治療開始には、必ず最新の実施計画書を使用してください。
- * 改正/改訂/修正・補足の詳細については、別紙「ABL-R 治療研究の改訂について」でご確認下さい。

変更区分	計画書 ver	変更日	改正/改訂箇所(修正・補足は省略)
修正・補足	2.1	2014/4/22	省略(別紙参照)
改訂	2.0	2014/3/4	0. 研究概要 R-IVAC 療法(High riskのみ): 0.4.2.High risk 患者<第 2.4 コース:R-IVAC 療法 > 7.1.2.2. High risk 群<第 2.4 コース:R-IVAC 療法 (レジメン B)> 9.4.スタディカレンダー 16.3. プロトコール作成委員 16.7. 共同研究者および参加施設 16.8. モニタリング検討委員

目次

0. 研究概要	7
0.1. シェーマ	7
0.2. 目的	9
0.3. 患者選択基準	9
0.3.1. 適格基準	9
0.3.2. 除外基準	10
0.4. 治療	10
0.4.1. Low risk 患者	11
0.4.2. High risk 患者	11
0.4.3. 抗レトロウイルス療法 (combination Antiretroviral Therapy : cART)	11
0.4.4. 支持療法	12
0.5. 予定登録数と研究期間	12
0.6. 研究組織	12
0.7. 問合せ先	12
1. 目的	12
1.1. Primary endpoint	13
1.2. Secondary endpoints	13
2. 背景と試験計画の根拠	13
2.1. AIDS 関連パーキットリンパ腫の背景	13
2.2. AIDS 関連パーキットリンパ腫に対する標準治療	13
2.3. 非 HIV 感染成人パーキットリンパ腫に対する治療における過去の報告	14
2.4. 本試験における治療レジメン設定の根拠	14
2.5. 試験デザイン	15
2.5.1. 試験デザイン	15
2.5.2. エンドポイントの設定根拠	15
2.5.3. 患者集積見込み	15
2.5.4. 予定研究期間	15
2.5.5. 臨床的仮説	15
2.6. 試験参加者に予想される利益と危険(不利益)の要約	16
2.6.1. 予想される利益	16
2.6.2. 予想される危険と不利益	16
2.7. 本試験の意義	16
3. 薬剤情報	17
4. 本試験で用いる基準・定義	17
4.1. 悪性リンパ腫の診断と分類	17
4.2. 悪性リンパ腫の病期分類基準	17
4.2.1. 臓器浸潤の定義	18
4.2.2. バルキー病変	19
4.3. リスク分類	19
5. 患者選択基準	19

5.1. 適格基準	19
5.2. 除外基準	20
6. 登録手順	21
6.1. 登録の手順	21
6.2. 登録に際しての注意事項	21
7. 治療計画	22
7.1. 治療プロトコール	22
7.1.1. 治療概要図	22
7.1.2. 化学療法	23
7.1.3. 投与開始基準	24
7.1.4. リツキシマブ投与に関する注意事項	25
7.1.5. 化学療法に関する注意事項・支持療法	26
7.1.6. 各薬剤の調製に関する注意事項	28
7.1.7. 化学療法の投与量変更基準	29
7.2. 抗レトロウイルス療法(combination Antiretroviral Therapy : cART)	31
7.2.1. 抗レトロウイルス療法投与スケジュール	31
7.2.2. 抗レトロウイルス療法の副作用	32
7.3. 支持療法	34
7.3.1. 日和見感染症予防	34
7.3.2. 日和見感染症予防薬の副作用	35
7.3.3. 低ガンマグロブリン血症に対する補充療法	36
7.3.4. ガンマグロブリン製剤の副作用(静脈投与)	37
7.4. 併用禁止療法、後治療	37
7.5. プロトコール治療中止完了基準	37
7.5.1. プロトコール治療完了の定義	37
7.5.2. プロトコール治療中止の基準	38
8. 有害事象の評価・報告	38
8.1. 有害事象の定義	38
8.2. 有害事象の評価	38
8.3. 予期される有害事象	39
8.4. 有害事象の報告と対応	40
8.4.1. 報告する有害事象の範囲	40
8.4.2. 重篤な有害事象が発生した場合の措置	40
9. 評価項目・評価スケジュール	41
9.1. 登録前および登録後治療開始前評価項目	41
9.1.1. 登録前より治療開始前までに必要な検査項目	41
9.1.2. 生検についての説明と同意および病理中央診断・病態解析用生検材料の取り扱い	42
9.2. 治療期間中の検査と評価項目	43
9.2.1. 治療期間中の検査項目	43
9.2.2. 有効性評価項目	43
9.3. 治療終了後の検査と評価項目	44
9.3.1. 治療終了後の検査項目	44

9.3.2. 治療終了後の安全性評価	44
9.3.3. 治療終了後の有効性評価	44
9.4. スタディカレンダー	44
10. データ収集	45
10.1. データ報告画面の種類と報告期限	45
10.2. データの報告方法	45
11. 効果判定	46
11.1. 効果判定	46
11.1.1. 効果判定の時期	46
11.1.2. 効果判定の方法	46
11.1.3. 標的病変の選択とベースライン評価	47
11.1.4. 病変ごとの効果判定	48
11.1.5. 総合効果	50
11.1.6. 総合効果の判定基準	50
11.1.7. 総合効果の判定基準 (revised criteria 2007)	52
12. 統計的事項	52
12.1. 主たる解析	52
12.2. 予定登録数・登録期間・追跡期間	52
12.3. Secondary endpoints の解析	53
12.3.1. 安全性の secondary endpoints の解析	53
12.3.2. 有効性の secondary endpoints の解析	53
12.4. エンドポイントの設定根拠	53
12.5. 解析対象集団の定義	53
12.5.1. 全登録例	53
12.5.2. 全適格例	53
12.5.3. 中央病理診断適格例	54
12.5.4. 全治療例	54
12.6. エンドポイントの定義	54
12.6.1. 無増悪生存率 (PFS)	54
12.6.2. 奏効率 Overall response rate (ORR)	54
12.6.3. 完全奏効率 (Complete response rate, CR rate)	54
12.6.4. 生存率 Overall survival rate (OS)	55
12.6.5. 有害事象発生割合	55
12.6.6. 日和見疾患の発生割合	55
12.7. 試験の早期中止基準	56
12.8. 最終解析	56
13. 倫理的事項	57
13.1. 患者の保護	57
13.2. インフォームドコンセント	57
13.3. プライバシーの保護と患者識別	59
13.4. Ptosh オンライン登録システムのセキュリティ	59
13.5. プロトコールの遵守	59

13.6.	施設の倫理審査委員会の承認	59
13.7.	プロトコールの内容変更について	60
13.7.1.	プロトコールの内容変更の区分	60
13.7.2.	プロトコール改正/改訂時の施設倫理審査委員会承認	60
13.8.	健康被害に関する補償	61
14.	モニタリング	61
14.1.	定期モニタリングの定義	61
14.2.	定期モニタリングの手順	61
14.3.	定期モニタリングの項目	61
14.4.	逸脱・違反の定義	62
14.5.	逸脱・違反例発生時の対応	62
14.6.	有害事象の許容範囲	62
14.7.	記録等の保管	63
15.	特記事項	63
15.1.	病理診断の中央判定（病理中央診断）	63
16.	研究組織	63
16.1.	研究代表者	63
16.2.	研究事務局	63
16.3.	プロトコール作成委員	63
16.4.	病理判定委員	64
16.5.	病理診断に関するレビューシステム	64
16.6.	効果安全性評価委員	64
16.7.	共同研究者および参加施設	64
16.8.	モニタリング検討委員	64
16.9.	データセンター	64
16.10.	統計解析担当者	65
16.11.	Ptosh オンラインシステム作成(Ptosh:Patient Data Organizing System)	65
16.12.	研究資金の拠出先	65
16.13.	利益相反	65
17.	研究結果の発表	65
18.	参考文献	65

- 付表
- <付1> ヘルシンキ宣言
 - <付2> 臨床研究に関する倫理指針
 - <付3> リンパ系(節)領域
 - <付4> ECOG の PS scale
 - <付5> CTCAE v4.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版
 - <付6> 薬剤添付文書

略語一覧

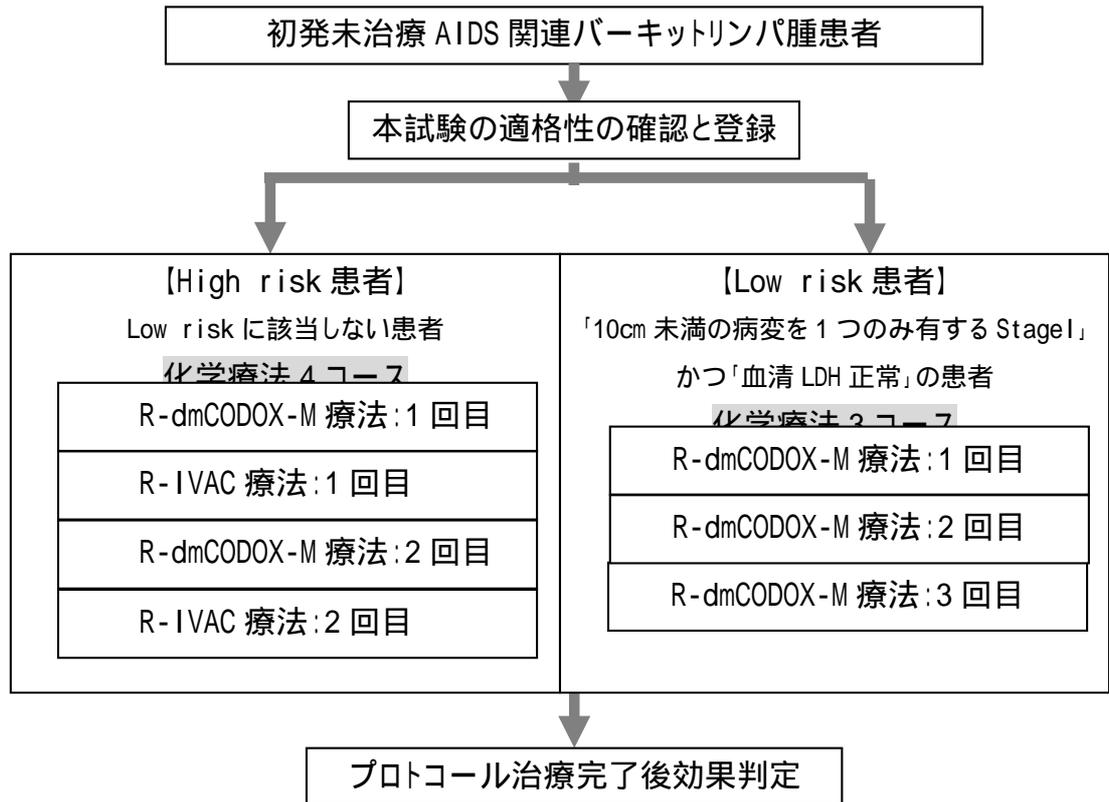
3TC	: ラミブジン
ABC	: アカバビル
ADR	: 薬物有害反応(Adverse Drug Reaction)
AE	: 有害事象(Adverse Event)
AJCC	: American Joint Committee on Cancer
AIDS	: 後天性免疫不全症候群(Acquired Immune Deficiency Syndrome)
AR	: 有害反応(Adverse Reaction)
AUC	: 薬物血中濃度時間曲線下面積(Area under the Concentration-time Curve)
AZT	: ジドブジン
BL	: バーキットリンパ腫(Burkitt lymphoma)
BRM	: 生物反応修飾物質(Biologic Response Modifier)
CDC	: 補体依存性細胞障害作用(Complement-dependent Cytotoxicity)
CHOP	: シクロホスファミド(Cyclophosphamide:CPM), ドキソルビシン(Doxorubicin:DOX), ビンクリスチン(Vincristine:VCR), プレドニゾン(Prednisone:PSL)
CODOX-M/IVAC	: シクロホスファミド(Cyclophosphamide), ドキソルビシン(Doxorubicin), ビンクリスチン(Vincristine), メトトレキサート(Methotrexate:MTX), イホスファミド(Ifosfamide:IFM), エトポシド(Etoposide:ETO), シタラビン (Cytarabine)
CR	: 完全奏効(Complete Response)
CRF	: 症例報告書(Case Report Form)
CRu	: 不確定完全奏効(Complete Response/unconfirmed)
CTCAE	: Common Terminology Criteria for Adverse Events
d4T	: スタブジン
DLBCL	: びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫(diffuse large B-cell lymphoma)
ECOG	: Eastern Cooperative Oncology Group
EFS	: 無イベント生存時間(Event Free Survival)
EFV	: エファビレンツ
FLIPI Index)	: 濾胞性リンパ腫国際予後指標(Follicular Lymphoma International Prognostic Index)
FTC	: エムトリシタピン
FPV	: ホスアンプレナビル
cART	: 抗レトロウイルス療法(combination antiretroviral therapy)
HB	: B 型肝炎(Hepatitis B)
HCV	: C 型肝炎ウイルス(Hepatitis C Virus)
HE	: ヘマトキシリン エオジン(Hematoxylin Eosine)
HIV	: ヒト免疫不全ウイルス(Human Immunodeficiency Virus)
HTLV-1	: ヒト T 細胞性白血病ウイルス I 型(Human T cell Leukemia Virus type 1)
HyperCVAD/MA	: シクロホスファミド(Cyclophosphamide), ドキソルビシン(Doxorubicin), ビンクリスチン(Vincristine), デキサメタゾン(Dexamethasone),

メトトレキサート(Methotorexate), シタラビン(Cytarabine)

Intermediate DLBCL/BL

- : B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and Burkitt lymphoma
- IPI : 国際予後指標(International Prognostic Index)
- IRB : 機関審査委員会(Institutional Review Board)
- JCOG-LSG : 日本臨床腫瘍研究グループ-リンパ腫研究グループ(Japan Clinical Oncology Group-Lymphoma Study Group)
- KS : カポジ肉腫
- LPV/r : ロピナビル・リトナビル
- NCI-CTC : National Cancer Institute- Common Toxicity Criteria
- NE : 測定不能(Not Evaluable)
- NHL : 非ホジキンリンパ腫(non-Hodgkin ' s Lymphoma)
- ORR : 奏効率(Overall Response Rate)
- OS : 全生存率(Overall Survival)
- PD : 増悪(Progression Disease)
- PET : Positron Emission Tomography
- PFS : 無増悪生存率(Progression-Free Survival)
- PR : 部分奏効(Partial Response)
- PS : パフォーマンスステータス(Performance Status)
- RD : 再発(Relapsed Disease)
- RTV : リトナビル
- SD : 安定(Stable Disease)
- SPD : 二方向積和(Sum of the Products of the Greatest Diameters)
- SWOG : South-west Oncology Group
- TDF : テノホビル
- TTP : 無増悪期間(Time to Progression)
- WHO : 世界保健機構(World Health Organization)

0. 研究概要 0.1. シェーマ



R-dmCODOX-M 療法 (Low risk, High risk 共通):

- リツキシマブ 375 mg/m² div day 0,9
- シクロホスファミド 800 mg/m² div day 1
- シクロホスファミド 200 mg/m² div day 2-5
- ピンクリスチン 1.5 mg/m² iv day 1,8 最大投与量 2.0 mg
- ドキシソルピシン 40 mg/m² div day 1
- メトトレキサート 3,000 mg/m² div day 10
- シタラピン 70 mg/body IT day 1,3, (*5)
- 水溶性プレドニゾロン 20mg/body IT day 1,3, (*5)

メトトレキサート 12 mg/body IT day 15, (*17)

水溶性プレドニゾロン 20mg/body IT day 15, (*17)

(* 初診時に中枢神経浸潤を認めた症例で1コース目のみ追加する)

R-IVAC療法(High riskのみ):

リツキシマブ 375 mg/m² div day 0,9

エトポシド 60 mg/m² div day 1-5

イホスファミド 1.5 g/m² div day 1-5

シタラビン 2 g/m² div day 1-2 1日2回投与

メトトレキサート 12 mg/body IT day 5, (*7), (*9)

水溶性プレドニゾロン 20 mg/body IT day 5, (*7), (*9)

(* 初診時に中枢神経浸潤を認めた症例で1コース目のみ追加する)

0.2. 目的

初発未治療の後天性免疫不全症候群(Acquired Immune Deficiency Syndrome, AIDS)関連バーキットリンパ腫(Burkitt lymphoma, BL)に対する R-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:

全体 2 年無増悪生存率(progression-free survival; PFS)

Secondary Endpoints:

リスク別 2 年 PFS

全体、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 (CR + 不確定完全奏効, Complete Response/unconfirmed; CRu + 部分奏効, Partial Response; PR)

有害事象発生割合

日和見疾患発生頻度

治療関連感染症死

病理・病態的な特徴と PFS/OS の関連性

0.3. 患者選択基準

0.3.1. 適格基準

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未治療のバーキットリンパ腫を有する初発未治療の症例
* ステロイド使用中の発症や、ステロイド単剤による前治療、CHOP 療法 ± Rituximab による前治療は許容する
- (3) CT または MRI で測定可能な標的病変を有する症例
- (4) 症例登録時年齢: 20 歳以上 65 歳未満の症例
- (5) ECOG performance status (PS) score 0-2 の症例。又は原病に起因する PS score 3 の症例
- (6) 以下に示す臓器機能をすべて満たす症例
 - 1) 骨髄機能
 - ・白血球数 2,000 / μ L 以上または好中球数(ANC: 桿状核球 + 分節核球) 1,000 / μ L 以上

- ・血小板数 50,000 / μ L 以上
- 2) 肝機能
 - ・AST(GOT): 100 IU/L 以下、ALT(GPT): 100 IU/L 以下
 - *肝転移がある症例では施設上限の5倍未満
 - ・総ビリルビン 2.0 mg/dL 未満
- 3) 腎機能 クレアチニン 1.5 mg/dL 未満
- 4) 心機能 心駆出率(EF)50 %以上
- 5) 経皮的血中酸素濃度 SpO₂ 90 %以上
- (7) 本試験への参加同意を本人より文書で得られている者

0.3.2 除外基準

以下のいずれにも該当しない症例

- (1) 妊婦または妊娠している可能性のある症例
- (2) カポジ肉腫を除く他の悪性疾患を合併した症例
 - *ただし、visceral KSを合併する症例は除外とする。
- (3) 治療の施行に重大な支障をきたすと判断される合併症を持つ症例
 コントロール不良の狭心症、および6か月以内に発症している心筋梗塞、心不全の既往を有する症例
 コントロール不良な感染症合併例
 コントロール困難な糖尿病のある症例
 胸部レントゲン上、明らかな間質性肺炎または肺線維症を有する症例
 コントロール不良な頭蓋内日和見疾患を有する症例
 コントロール不良な胸水、腹水、third space への水分貯留がある症例
 精神神経疾患または精神状態によるプロトコル治療が困難な症例
- (4) その他、医師が不適当と判断した者

0.4. 治療

「10 cm 未満の病変を1つのみ有する Stage I」かつ「血清 LDH 正常」を Low risk の BL 患者、それ以外を High risk の BL 患者とし、各リスク分類別に下記のスケジュールに従い、Rituximab 併用化学療法を3-4週毎に繰り返す。

- * 原則として初発未治療の BL 患者を本試験の対象とするが、ステロイド使用中の発症や、ステロイド単剤による前治療、CHOP 療法 ± Rituximab による前治療は許容する。
- * 治療開始後(少なくとも2コース以上実施後)、疾患の状態が安定(Stable disease; SD)/増悪(Progression disease; PD)/再発(Relapse; RD)に該当した場合、プロトコル治療を中止する。

0.4.1. Low risk 患者

< 第 1-3 コース:R-dmCODOX-M 療法 >

リツキシマブ 375 mg/m² div day 0,9
 シクロホスファミド 800 mg/m² div day 1
 シクロホスファミド 200 mg/m² div day 2-5
 ピンクリスチン 1.5 mg/m² iv day 1,8 最大投与量 2.0 mg
 ドキソルビシン 40 mg/m² div day 1
 メトトレキサート 3,000 mg/m² div day 10
 シタラピン 70 mg/body IT day 1,3, (*5)
 水溶性プレドニゾロン 20mg/body IT day 1,3, (*5)
 メトトレキサート 12 mg/body IT day 15, (*17)
 水溶性プレドニゾロン 20mg/body IT day 15, (*17)
 (* 初診時に中枢神経浸潤を認めた症例で 1 コース目のみ追加する)

0.4.2. High risk 患者

< 第 1.3 コース:R-dmCODOX-M 療法 >

上記「0.4.1. Low risk 患者」と同様の治療スケジュール

< 第 2.4 コース:R-IVAC 療法 >

リツキシマブ 375 mg/m² div day 0,9
 エトポシド 60 mg/m² div day 1-5
 イホスファミド 1.5 g/m² div day 1-5
 シタラピン 2 g/m² div day 1-2 1日2回投与
 メトトレキサート 12 mg/body IT day 5, (*7), (*9)
 水溶性プレドニゾロン 20 mg/body IT day 5, (*7), (*9)
 (* 初診時に中枢神経浸潤を認めた症例で 1 コース目のみ追加する)

0.4.3. 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。

* ジドブジン (AZT) の使用は禁忌 (逸脱として取扱う) とする。

* HBV 混合感染例では、アバカビル (ABC) に代えてテノホビル (TDF) の使用を考慮する。

* cART 療法は、2 コース目開始前までに開始すること。治療開始前の評価において、HBs 抗原陽性を認めた場合は、HBV に対して有効な核酸アナログを含む cART を化学療法前から開始すること。

0.4.4. 支持療法

日和見感染症対策として、以下を行う。

- 1) ニューモシスチス肺炎予防(CD4の数に関わらず実施):以下のいずれか
 - ST合剤、ペンタミジン (pentamidine) 吸入、アトバコン
 - 2) 真菌感染予防:以下のいずれか
 - フルコナゾール(fluconazole)、イトラコナゾール(itraconazole)
 - 3) 細菌感染予防:以下のいずれか
 - レボフロキサシン (levofloxacin)、シプロフロキサシン(ciprofloxacin)
 - 4) 非定型抗酸菌予防(CD4数 100/mm²以下):以下のいずれか
 - アジスロマイシン(azithromycin)、クラリスロマイシン(clarithromycin)
- また、IgG 400 mg/dL未満の場合、ガンマグロブリン製剤 1回 5 g を 2週間毎、最大 10 g/月を目安に補充する。

0.5. 予定登録数と研究期間

予定登録数:26例

研究期間:2013年8月1日~2020年7月31日(7年間)

登録期間:2013年8月1日~2018年7月31日(5年間)

追跡期間:2018年8月1日~2020年7月31日(2年間)

0.6. 研究組織

本試験は、岡田誠治が主任研究者を務める厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業「HAART時代の長期予後を脅かす治療抵抗性エイズリンパ腫に対する多面的治療戦略開発に関する研究」班の援助を得て実施される臨床試験である。

0.7. 問合せ先

独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター

〒460-0001 名古屋市中区三の丸 4-1-1

研究代表者:永井宏和 TEL: 052-951-1111 [内線:6218] E-mail:

nagaih@nnh.hosp.go.jp

名古屋大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学

〒466-8550 名古屋市昭和区鶴舞町 65

研究事務局:小島勇貴 TEL: 052-744-2141 E-mail: yukik@med.nagoya-u.ac.jp

1. **目的** 初発未治療の AIDS 関連バーキットリンパ腫に対する R-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。

1.1. Primary endpoint

全体 2 年無増悪生存率 (progression-free survival; PFS)

1.2. Secondary endpoints

リスク別 2 年 PFS

全体、リスク別 2 年全生存 (overall survival; OS) 率

治療終了時の完全奏効 (complete response; CR) 率

治療終了時の奏効率 (CR + 不確定完全奏効, complete response/unconfirmed; CRu + 部分奏効, partial response; PR)

有害事象発生割合

日和見疾患発生頻度

治療関連感染症死

病理・病態的な特徴と PFS/OS の関連性

2. 背景と試験計画の根拠 **2.1. AIDS 関連バーキットリンパ腫の背景**

本試験の対象疾患は後天性免疫不全症候群 (Acquired Immune Deficiency Syndrome, AIDS) 関連 BL である。AIDS 関連非ホジキンリンパ腫 (non-Hodgkin Lymphoma, NHL) は、AIDS 指標疾患として位置づけられる悪性腫瘍の一つである。cART 導入によりヒト免疫不全ウイルス (Human Immunodeficiency Virus, HIV) 感染者の日和見感染症や悪性腫瘍の頻度は低下しているが、AIDS 関連 BL は CD4 数と無関係の時期に HIV 患者に併発するとされ、頻度は低下していない。

AIDS 関連 NHL の中で、BL はびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫 (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) の次に多い組織型である。AIDS 関連 DLBCL の予後が cART 導入後に劇的に改善した一方で、AIDS 関連 BL の予後は cART 導入後も改善されていない [1]。本邦における HIV 感染者は増加の一途をたどっており、今後も AIDS 関連 BL の発症は増加していくことが予想され、早急な治療開発が望まれる。

2.2. AIDS 関連バーキットリンパ腫に対する標準治療

AIDS 関連 BL に対する治療のデータは限られており、標準治療は確立していない。今まで行われた大規模臨床試験はいずれも非 HIV 感染の小児あるいは成人 BL を対象としており、AIDS 関連 BL における治療成績は詳細不明である。CHOP 療法などの DLBCL と同様の化学療法では cART を併用しても生存率の改善は認められないことから [2]、非 HIV 感染成人 BL と同様に強度の強い化学療法レジメンが必要であると考えら

れている。Wang らは、AIDS 関連 BL に対して cART 併用 CODOX-M/IVAC 療法を行い、非 HIV 感染成人 BL での同治療症例と比較して有効性や毒性は同等であったと報告している[3]。現在までに AIDS 関連 BL を対象とした臨床試験は限られており、日常臨床においては非 HIV 感染成人 BL で用いられる化学療法が施行されるが、予後不良な症例、治療強度が許容できない症例もあり、早急な治療開発が望まれている。

2.3. 非 HIV 感染成人パーキットリンパ腫に対する治療における過去の報告

非 HIV 感染成人 BL に対する標準的治療は、小児で開発された多剤併用療法の有効性と安全性が報告され、以後開発が進んでいる。Mead GM らが国際多施設非ランダム化前向き臨床試験にて dmCODOX-M/IVAC 療法の有効性と安全性が報告されてから、dmCODOX-M/IVAC は標準治療の 1 つと考えられている[4]。その他に、Hyper-CVAD/MA 療法[5]、DA-EPOCH 療法(Dunleavy K, Little RF, Pittaluga S, Grant N, Shovlin M, Steinberg SM, *et al.* A prospective study of dose-adjusted (DA) EPOCH with rituximab in adults with newly diagnosed Burkitt lymphoma: a regimen with high efficacy and low toxicity. In: *10th International Conference on Malignant Lymphoma*. Lugano, Switzerland; 2008.)の前向き臨床試験が行われ、いずれも有効性、毒性については大きく変わらない結果が報告されているが、いずれも単施設の少数例の前向き試験である。

CD20 陽性 NHL で有効性が示されている Rituximab の併用については、Thomas らが Hyper-CVAD 療法に Rituximab を併用した前向き第 II 相試験で予後の改善を報告されており、Rituximab 併用による予後の改善が期待されている[6]。一方、Rituximab 併用化学療法により好中球減少期間の遷延や有害事象の増加について報告されているが[7]、レトロスペクティブな研究の結果であり前向きな研究による安全性の評価が必要である。

2.4. 本試験における治療レジメン設定の根拠

AIDS 関連 BL に対する初回治療において確立された標準治療は存在しない。現在、臨床試験で有効性を認めている化学療法レジメンは少数例の前向き試験あるいは後ろ向き研究のみであり、無増悪期間、生存期間は満足すべき結果はないため、新たな治療レジメンの開発が望まれる。

Mead GM らは成人 BL に対する dm-CODOX-M/IVAC 療法の有効性・安全性を報告し、現在の非 HIV 感染成人 BL 患者の標準治療の 1 つと考えられている。この試験には AIDS 関連 BL 患者も含まれており、非 HIV 感染患者と同等の有効性を示しているが、AIDS 患者は少数例であり、その有効性や安全性については報告されていない。

Rituximab は B 細胞表面抗原である CD20 に特異的に抗腫瘍効果を起こす分子標的薬である。低悪性度・中等度悪性度 NHL での有効性や安全性は確立しており、BL を

始めとする高悪性度 NHL でも有効性が期待されている薬剤である。AIDS 関連 NHL に対する Rituximab 併用については予後の改善を認める一方、治療関連死亡の増加を認め、標準的治療として確立していない。現在、本邦で支持療法を強化した R-CHOP 療法の安全性と有効性を評価する第 II 相試験が行われている。成人 BL を対象として Hyper-CVAD 療法に Rituximab を併用療法により予後改善が報告されており、Rituximab 併用による予後の改善が期待されている[6]。

以上より、AIDS 関連 BL に対する dmCODOX-M/IVAC 療法 + Rituximab の有効性と安全性の検討を目的とした第 II 相臨床試験を計画した。

2.5. 試験デザイン

2.5.1. 試験デザイン

2 年時点での無増悪生存率(progression-free survival ;PFS)を主要評価項目とした第 II 相試験を行う。

2.5.2. エンドポイントの設定根拠

本試験の第一の目的は、AIDS 関連 BL に対する初回治療としての R-dmCODOX-M/IVAC 療法が十分な有効性と安全性を有するかを検討することである。

主要評価項目(primary endpoint)として全体の 2 年時点での無増悪生存率(progression-free survival , PFS)を評価し、これを全生存率(overall survival , OS)の代替エンドポイントとする。BL においては 2 年後の再発が極めて少ないことが知られており、2 年無増悪生存率は全生存率の代替エンドポイントとし得ると考えられる。

副次的評価項目(secondary endpoints)としては、全体・リスク別 OS、リスク別 PFS、および治療終了後の完全奏効率及び奏効率、重要な有害事象、治療および観察期間中の治療関連感染症死および日和見疾患発生頻度、病理・病態的な特徴と PFS/OS の関連性など、治療有効性と治療関連毒性を評価することとする。

2.5.3. 患者集積見込み

我が国の調査では 5 施設で 5 年間の期間に、30 例の AIDS 関連 BL が登録された。この結果から、年間 5 例程度の登録を見込むことができる。

2.5.4. 予定研究期間

研究期間:2013 年 8 月 1 日 ~ 2020 年 7 月 31 日(7 年間)
登録期間:2013 年 8 月 1 日 ~ 2018 年 7 月 31 日(5 年間)
追跡期間:2018 年 8 月 1 日 ~ 2020 年 7 月 31 日(2 年間)

2.5.5. 臨床的仮説

本試験の主たる臨床仮説は、「AIDS 関連 BL に対する Rituximab 併用

dmCODOX-M/IVAC 療法が、非 HIV 感染成人 BL の治療成績としての 2 年 PFS を上回る場合に、有望な治療方法の一つであると判断する」とする。

2.6. 試験参加者に予想される利益と危険(不利益)の要約

非 HIV 感染 BL に対する dmCODOX-M/IVAC 療法の比較的高い奏効率、生存率、安全性が確認されている。一方、Rituximab 併用化学療法についてはデータが不十分である。本試験は初発未治療 AIDS 関連 BL 患者に対する本治療法の有用性を評価するものである。

2.6.1. 予想される利益

dmCODOX-M/IVAC 療法は非 HIV 感染 BL 患者において、60 %を超える 2 年 PFS/OS が報告されていることから、AIDS 関連 BL においても治療効果が期待される。また、Rituximab 併用を基本とするため、より強力な抗腫瘍効果、生存期間の延長が期待できる。従って、本試験にて当該治療法の有用性が確認できれば、本試験に登録された患者はその恩恵をいち早く受ける利益が得られる。尚、本試験で用いられる薬剤は全て保険適応承認が得られているものである。本試験に参加することで得られる経済的利益はない。

2.6.2. 予想される危険と不利益

AIDS 関連 BL に対する R-dmCODOX-M/IVAC 療法の経験が少ないため、本治療法による重篤な有害事象及び、薬剤添付文書に記載される以外の予期できない有害事象が発現する可能性があり、試験参加者の被る不利益となり得る。Rituximab の併用により、好中球減少期間の遷延や感染症合併が危惧される。これに対応するため本試験では、抗菌薬の予防投与やガンマグロブリン製剤の補充により、感染症のリスク低減を図る。また、cART を中心とした抗 HIV 療法に化学療法を併用することによる両者の相互作用により、毒性が高まる可能性がある。しかし、本試験に参加しない場合も抗 HIV 療法と何等かの化学療法を併用させるため、毒性の悪化の可能性は同様に存在する。

有害事象のリスクや不利益を最小化するために、「5. 患者選択基準」、「7.1.7. 治療変更基準」、「7.3. 支持療法」、「7.4. 併用禁止療法、後治療」等をプロトコール作成委員会で検討した。予期しない有害事象や、許容されない有害事象が発生する場合は、当該患者への適時・適切な医療保障を行うと共に、施設長への報告、効果・安全評価委員会の判断を仰ぐことにより、他の試験参加者の安全性確保に最大限配慮する。

2.7. 本試験の意義

AIDS 関連 BL に対する治療研究は不十分である。当該疾患が非 HIV 感染成人 BL と同様の治療戦略が有効であり、安全であるかは不明である。本臨床試験が、AIDS 関連 BL に対する

将来有望な治療方法であることが確認できれば、将来的に標準療法の確立に繋がる可能性がある。また、分子遺伝学的検討を行い当該疾患の病理診断・病態・予後を同時に検討することは、今後の治療戦略を練る上でも重要な資料になると考えられる。

3. 薬剤情報 薬剤情報および薬剤添付文書については、医薬品医療機器情報提供ホームページを参照し、(<http://www.info.pmda.go.jp/>)常に最新の情報を確認することとする。

4. 本試験で用いる基準・定義 **4.1. 悪性リンパ腫の診断と分類**
悪性リンパ腫の病理学的診断と分類については WHO 分類第 4 版 (2008) に準拠する。

4.2. 悪性リンパ腫の病期分類基準
病期分類には AJCC manual 第 6 版 (JCOG-LSG 悪性リンパ腫・骨髄腫臨床研究マニュアル第 1 版に掲載)を用いる。これは、Ann Arbor 分類[8]を基礎とした Cotswolds 修正案[9]をさらに改変したものである。

病期 I	単独リンパ節領域の病変 (I); またはリンパ節病変を欠く単独リンパ外臓器または部位の限局性病変 (IE)
病期 II	横隔膜の同側にある 2 つ以上のリンパ節領域の病変 (II); または所属リンパ節病変と関連している単独リンパ外臓器または部位の限局性病変で、横隔膜の同側にあるその他のリンパ節領域の病変は有ってもなくてもよい (IIE)。病変のある領域の数は下付きで、例えば II ₃ のように表してもよい。
病期 III	横隔膜の両側にあるリンパ節領域の病変 (III); それは更に隣接するリンパ節病変と関連しているリンパ外進展を伴ったり (IIIE)、または脾臓病変を伴ったり (IIIS)、あるいはその両者 (IIIE, S) を伴ってもよい。
病期 IV	1 つ以上のリンパ外臓器の瀰漫性または播種性病変で、関連するリンパ節病変の有無を問わない; または隣接する所属リンパ節病変を欠く孤立したリンパ外臓器病変であるが、離れた部位の病変を合わせもつ場合。肝臓または骨髄のいかなる病変、あるいは肺の小結節性病変も IV 期とする。

A および B 分類 (症状): 各病期は以下のように定義される全身症状の有無に従って、1 つも該当しないものを A、1 つ以上に該当するものを B のいずれかに分類する。

発熱: 38.0 以上の理由不明の発熱。
盗汗: 寝具 (マットレス以外の掛け布団、シーツなどを含む、寝間着は含まない) を変えなければならない程のずぶ濡れになる汗。
体重減少: 診断前の 6 か月内に通常体重の 10 % を超す理由不明の体重減少。

4.2.1. 臓器浸潤の定義

- * リンパ節病変は、(a)臨床的なリンパ節腫大で、他の病理が無理なく除外できるもの(疑わしいリンパ節があり、その病変の有無により治療方針に影響がある場合は必ず生検されなければならない)および、(b)単純放射線写真、CT、またはリンパ管造影で見つかる腫大、によって証明される。1.5 cmより大きいリンパ節は異常とみなされる。
- * 脾臓病変は、以下のいずれかに該当する場合のみとし、いずれも嚢胞性や血管性ではない腫大であることを画像的に確認することを要する。画像的に腫大しているだけというのは不適切である。
 - ・はっきりと触知される脾腫のみによるもの。
 - ・触診では触れたり触れなかったりとはっきりしない脾腫で、画像診断(超音波またはCT)で確認されたもの。(画像的に腫大しているだけというのは含めない。)
 - ・画像的に多発性の巣状欠損像により証明されるもの。
- * 肝臓病変は、以下のいずれかに該当する場合とする。臨床的な腫大のみでは、不十分である。
 - ・画像的に嚢胞性や血管性ではない多発性の巣状欠損像により証明されているもの。
 - ・画像診断がはっきりせず肝機能検査異常がある患者では、肝生検にて確認された場合。
肝生検は肝機能検査異常がある患者や画像診断がはっきりしない場合にのみ施行することとする。
- * 肺病変は、感染症などの他疾患の可能性がなく、放射線画像診断で実質性病変であるという証拠により証明される。肺生検は、曖昧な症例をはっきりさせるために行ってもよい。
- * 骨病変は適切な画像検査を用いて証明される。
- * 中枢神経系の病変は、以下のいずれかに該当するものとする。
 - ・脊髄の髄内性陰影あるいは脊髄や髄膜の病変で、それらは臨床病歴または放射線単純撮影像、脳脊髄液検査、脊髄造影、CT、MRIによる所見(脊髄の硬膜外陰影は骨転移または播種性病変からの進展病変である軟部組織病変の結果としてあり得るため、慎重な評価を要する。)に基づいて診断されるもの。
 - ・頭蓋内病変(発病時に臨床的に診断されるのは稀)、によって証明されるもの。
- * 骨髄病変は、穿刺吸引と骨髄生検のワンセットで評価するのが望ましいが、

本試験においては骨髄穿刺または骨髄生検のいずれか単独で行ってもよいものとする。骨髄、末梢血液中の病変については目視のほかにフローサイトメトリの kappa、lambda の軽鎖のクロナリティによる検査により証明する。生検または手術により消失した病変も、病期診断上は病変存在部位とするが測定可能病変とはしない。

4.2.2. バルキー病変

Cotswolds meeting の基準に基づき、以下のいずれかを満たす病変をバルキー病変とする。

- 1)CT にて最大径 10 cm 以上の腫瘍性病変(但し、脾腫はバルキー病変としない。)
- 2)胸部単純 X 線正面写真にて、腫瘍の最大幅が、第 5・6 胸椎レベルにおける胸郭内横径の 3 分の 1 以上の縦隔腫瘍

4.3. リスク分類

United Kingdom Lymphoma Group の臨床研究(LY10)[4]で採用されたリスク分類基準に則り、本試験で用いるリスク分類基準を以下の通り定める。

Low risk 群: 「10 cm未満の病変を 1 つのみ有する stage I」かつ「血清 LDH 正常」の患者

High risk 群: Low risk に該当しない患者

5.1. 適格基準

5. **患者選択基準** 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未治療のバーキットリンパ腫を有する初発未治療の症例

- * ステロイド使用中の発症や、ステロイド単剤による前治療、CHOP 療法 ± Rituximab による前治療は許容する
- (3) CTまたはMRIで測定可能な標的病変を有する症例
- (4) 症例登録時年齢:20歳以上65歳未満の症例
- (5) ECOG performance status (PS) score 0-2 の症例。又は原病に起因する PS score 3 の症例
- (6) 以下に示す臓器機能をすべて満たす症例
- 1) 骨髄機能
 - ・白血球数 2,000 / μ L 以上または好中球数 (ANC: 桿状核球 + 分節核球) 1,000 / μ L 以上
 - ・血小板数 50,000 / μ L 以上
 - 2) 肝機能
 - ・AST(GOT): 100 IU/L 以下、ALT(GPT): 100 IU/L 以下
 - *肝転移がある症例では施設上限の5倍未満
 - ・総ビリルビン 2.0 mg/dL 未満
 - 3) 腎機能 クレアチニン 1.5 mg/dL 未満
 - 4) 心機能 心駆出率(EF)50%以上
 - 5) 経皮的血中酸素濃度 SpO₂ 90%以上
- (7) 本試験への参加同意を本人より文書で得られている者

5.2. 除外基準

以下のいずれにも該当しない症例

- (1) 妊婦または妊娠している可能性のある症例
- (2) カポジ肉腫を除く他の悪性疾患を合併した症例
 - *ただし、visceral KSを合併する症例は除外とする。
- (3) 治療の施行に重大な支障をきたすと判断される合併症を持つ症例
 - コントロール不良の狭心症、および6か月以内に発症している心筋梗塞、心不全の既往を有する症例
 - コントロール不良な感染症合併例
 - コントロール困難な糖尿病のある症例
 - 胸部レントゲン上、明らかな間質性肺炎または肺線維症を有する症例
 - コントロール不良な頭蓋内日和見疾患を有する症例
 - コントロール不良な胸水、腹水、third space への水分貯留がある症例
 - 精神神経疾患または精神状態によるプロトコール治療が困難な症例
- (4) その他、医師が不相当と判断した者

6.1. 登録の手順

6. **登録手順** (1) 対象患者が適格基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも該当しないことを確認し、文書による同意を得た後、Ptosh (Patient Data Organizing System) オンラインシステム(<http://ptosh.jp>)にアクセスし、ABL-R 症例登録画面で必要事項を入力・データセンターへ送信する。
- (2) Ptosh画面上でABL-R 症例登録番号が表示された時点で登録完了となる。
本試験症例登録日は、Ptoshオンライン上で ABL-R 症例登録番号が発行された日付とする。
詳細な登録方法については、Ptoshへログイン後、右上の「ヘルプ」を確認すること。

患者登録の連絡先と受付時間：

[患者登録手順に関する問合せ]
名古屋医療センター 臨床研究センター
NHO 臨床研究事業部 データセンター
OSCR データセンター
〒460-0001 名古屋市中区三の丸 4-1-1
TEL: 052-951-1111 (内線: 2751)
FAX: 052-972-7740 (受信のみ 24 時間可能)
E-mail: datacenter@nnh.go.jp
電話問合せ受付時間: 平日 9 時 ~ 17 時

[患者選択基準に関する問合せ]
研究代表者: 永井宏和
独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター
〒460-0001 名古屋市中区三の丸 4-1-1
TEL: 052-951-1111(内線: 6218)
FAX: 052-951-9075
研究事務局: 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
〒466-8550 名古屋市昭和区鶴舞町 65
TEL: 052-744-2141

6.2. 登録に際しての注意事項

- (1) 本試験実施計画書が施設の IRB/倫理審査委員会にて未承認の場合、登録は受け付けられない。
- (2) 登録方法は Ptosh オンラインのみとし、電話および FAX での登録は受け付けない。
- (3) Ptosh オンラインへのアクセスに必要な ID、パスワードの他人への譲渡は厳禁。
- (4) 試験治療開始前に症例登録を行うこと。試験治療開始後の登録は例外なく許容

されない。

(5) 誤登録・重複登録が判明した際には速やかに OSCR データセンターへ連絡すること。

(6) 症例登録送信後、入力内容に誤りがあることが判明した場合は OSCR データセンターへ連絡すること。

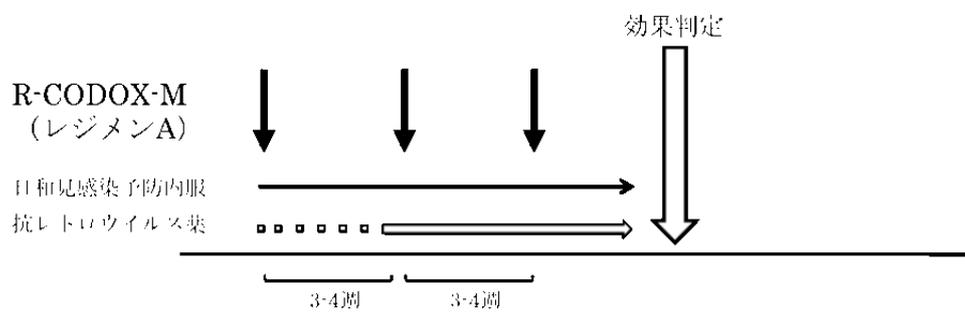
(7) 患者登録には診療 ID、生年月日などの情報を用いる。このうち後者(生年月日)の情報は提出を必須とする。患者年齢の情報は適格基準に必要な情報であり、本試験を行う際の医学的安全性の確認のために必要な情報となる。

7. 治療計画

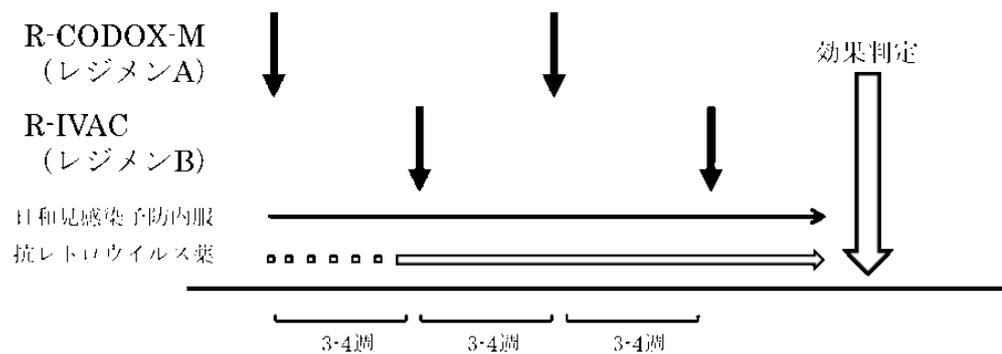
7.1. 治療プロトコル

7.1.1. 治療概要図

【Low risk 群】3 コース



【High risk 群】全 4 コース



7.1.2. 化学療法

リスク分類別に下記のスケジュールに従い、Rituximab 併用化学療法を 3-4 週毎に行う。

* 治療開始後(少なくとも2コース以上実施後)、疾患の状態がSD/PD/RDのいずれかに該当した場合、プロトコール治療を中止する。

7.1.2.1. Low risk 群

< 第1～3コース:R-dmCODOX-M 療法(レジメン A) >

	薬剤	投与時間 投与方法	投与日 (day)	投与スケジュール															
				0	1	2	3	4	5	...	8	9	10	11	...	13	15	17	
(1)	生理食塩水で 1 mg/mL に希釈 リツキシマブ 375 mg/m ²	7.1.4. 参照	0.9																
(2)	5 %ブドウ糖液 500 mL シクロホスファミド 800 mg/m ²	2 時間 (250 mL/時) 点滴静注	1																
(3)	5 %ブドウ糖液 250mL シクロホスファミド 200 mg/m ²	2 時間 (125 mL/時) 点滴静注	2-5																
(4)	生理食塩水 20mL ピンクリスチン 1.5 mg/m ² (最大 2mg)	静注	1,8																
(5)	生理食塩水 100mL ドキシルピシン 40 mg/m ²	30 分 (200 mL/時) 点滴静注	1																
(6)	5 %ブドウ糖液 100 mL メトレキサート 300 mg/m ²	1 時間 (100 mL/時) 点滴静注	10																
(7)	5 %ブドウ糖液 1000 mL メトレキサート 2,700 mg/m ²	(6)に引き続き 23 時間 (43.5 mL/時) 点滴静注	10																
(8)	ロイコボリン 48 mg/m ²	MTX 投与 36 時間後 静注	11																
(9)	ロイコボリン 15 mg/m ²	(8)に引き続き 6 時間毎 1 日 4 回 静注 or 内服	11~																
(10)	生理食塩水 10 mL シタラピン 70 mg 水溶性プレドニゾロン 20 mg	髄注	1,3 (CNS+ 5)																
(11)	生理食塩水 10 mL メトレキサート 12 mg 水溶性プレドニゾロン 20 mg	髄注	15 (CNS+ 17)																()
(12)	G-CSF	皮下注	13~																

() (10) (11) 初診時に中枢神経浸潤を認めた症例では、1 コース目で day5 に (10)、

day17 に(11)を追加する。2 コース目以降は行わない。
 (12)G- CSF は day13 より開始し、好中球数が 1,000/ μ L を超えるまで継続する。day7 と day8 に投与も可。

7.1.2.2. High risk 群

< 第 1.3 コース:R-dmCODOX-M 療法(レジメン A) >

7.1.2.1 に記載した治療方法と同様の治療を行う。

< 第 2.4 コース:R-IVAC 療法(レジメン B) >

	薬剤	投与時間 投与方法	投与日 (day)	投与スケジュール										
				0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
(1)	生理食塩水で 1 mg/mL に希釈 リツキシマブ 375 mg/m ²	7.1.4.参照	0,9											
(2)	5 %ブドウ糖液 500 mL イホスファミド 1.5 g/m ²	2 時間 (250 mL/時) 点滴静注	1-5											
(3)	生理食塩水 50 mL ウロミテキサン 300 mg/m ²	30 分 (100 mL/時) 点滴静注 1 日 3 回	1-5											
(4)	5 %ブドウ糖液 250 mL エトポシド 60 mg/m ²	2 時間 (125 mL/時) 点滴静注	1-5											
(5)	生理食塩水 500 mL シタラピン 2 g/m ² (上記投与量を 1 日 2 回投与する)	2 時間 (250 mL/時) 点滴静注 12 時間毎に 1 日 2 回	1,2											
(6)	生理食塩水 10 mL メトレキサート 12 mg 水溶性プレドニゾロン 20 mg	髄注	5 (CNS+ 7,9)									()	()	
(7)	G-CSF	皮下注	7~											

ver.2.0

() (6) 初診時に中枢神経浸潤を認めた症例では、1 コース目のレジメン B で day7 と day9 に追加する。2 コース目以降は行わない。

(7)G- CSF は day7 より開始し、好中球数が 1,000/ μ L を超えるまで継続する。

7.1.3. 投与開始基準

必要な検査はコース開始予定の前日または当日の投与開始前までに行い、以下の全てを満たすことを確認すること。なお、各治療コース開始日は、前治療コース開始日から 4 週間を目処とし、8 週間を超えてはならない(前治療コース開始日を day0 として次治療コースが day56 以降になった場合はプロトコール治療中止とする)。

各コースで用いる体表面積は、症例登録時の身長・体重から換算したものをを用いる。

1) 好中球数(ANC: 桿状核球 + 分節核球): 1,000 / μ L 以上

- 2) 血小板数: 75,000 / μ L 以上
- 3) 血清クレアチニン: 1.5 mg/dL 以下
前コースでの有害事象として、grade3 以上の血清クレアチニンの上昇を認めた場合には、血清クレアチニン 1.5 mg/dL 以下に回復していること。この際には、回復していてもクレアチンクリアランスを測定し、MTX の減量規定(「7.1.7 化学療法の投与量変更基準」参照)にも注意すること。
- 4) 血清クレアチニン以外の grade 3 以上に相当する非血液毒性が発現した場合には、grade2 以下に改善していること。
- 5) 前コースの有害事象として、口内炎などの粘膜炎が発現した場合には、grade1 以下に改善していること。
- 6) 大量の胸水、腹水などの third space への水分貯留がある場合は改善するまで延期する。

上記項目を満たすまでは治療を延期する。但し、「7.5.2. プロトコール治療中止の基準」に該当する場合はプロトコール治療中止とする。

7.1.4. リツキシマブ投与に関する注意事項

- 1) 発熱などの有害事象を予防するため、リツキシマブ点滴投与の開始 30 分前に経口で非ピリン系解熱鎮痛剤と抗ヒスタミン剤の前投薬を行う(例: 商品名: カロナール 400 mg + ポララミン 2 mg 内服)。
症例によってはステロイドホルモンの併用も可能とする(例: 商品名: ソルコーテフ 100 mg 静注)
- 2) 初回化学療法(1 コース目の化学療法)day0 の Rituximab の投与に関して、腫瘍量が多く、Rituximab 投与により腫瘍崩壊症候群や強度の infusion reaction が予測される場合は、Rituximab 投与を行わなくても良い(スキップ)。治療をスキップした場合は、予定された化学療法(Low risk 患者: 3 コース、High risk 患者: 4 コース)終了後 1 か月(30 日)以内に、Rituximab を 1 コース(375mg/m²)を追加する(合計で Low risk 患者: 6 回、High risk 患者: 8 回の投与が必要)。
- 3) 初回投与速度は最初の 1 時間を 25 mg/時で点滴静注する。過敏反応が観察されなければ 100 mg/h に注入速度を上げて 1 時間点滴静注し、最高注入速度を 200 mg/h とする。
- 4) 点滴静注中に発現する有害事象(非血液毒性)に対しては積極的に下記の支持療法を行って、重症化を未然に防ぐよう努力する。
 - (1) 発熱・疼痛などに対する非ピリン系解熱鎮痛剤
 - (2) 発疹・咽喉頭不快感などアレルギー様反応に対する抗ヒスタミン剤
 但し、(1)、(2)の方法で改善が見られない場合はステロイドホルモ剤を使用する。

- 5) 点滴静注中に発現する有害事象(非血液毒性)については、程度に応じて原則として下記に準じて点滴速度の変更を行うとともに上記の支持療法を行う。
 grade 2: 発現時の点滴速度を遅くするかまたはそのまま状態を観察し、grade 1に回復したら、3)に記した次段階の点滴速度に上昇させる。支持療法は必要に応じて施行する。grade 1に回復しなければ、点滴を一時中断して支持療法を施行し、grade 1に回復した時点で再開する。
 grade 3: 点滴を一時中断して支持療法を施行し、grade 1に回復したら、再び25 mg/h から開始し、3)に示した要領で点滴速度を上昇させる。
- 6) 2回目以降の投与においては、前回投与時の有害事象(非血液毒性)が grade 1以下の場合、100 mg/h、1時間投与から開始し、過敏反応が観られなければ1h後に200 mg/hまで加速する。前回投与時の有害事象(非血液毒性)が grade 2以上の場合には、再度25 mg/hで開始し、3)に記載した初回投与時の投与ルールに従うことにする。

7.1.5. 化学療法に関する注意事項・支持療法

1) 腫瘍崩壊症候群対策

BLは腫瘍崩壊症候群の high risk disease である[10]。十分な輸液(3000 mL/日)を化学療法開始前日より行うことを推奨する。化学療法開始 24~4 時間前にラスリテック 0.2 mg/kg を1日1回 50 mL の生理食塩水に溶解して、30分以上かけて5日間投与することを推奨する。腫瘍崩壊症候群のリスクが高くないと考えられる症例はアロプリノールの投与で対処してもよい。ただし、初回化学療法前日から300 mg/日で投与を開始する。

2) メトトレキサート投与に関する注意事項

(1) メトトレキサート(MTX) 血中濃度測定(投与開始 48 時間、72 時間)のスケジュールを考慮して治療開始日を決定すること。血中濃度測定が休日でも測定できる施設はその限りではない。測定日が祝祭日に重なることが避けられない場合で当日検査できない時には、検体を規定の時期に採取して休み明けに提出することも可とする。

(2) 十分な補液(100 - 150 mL/時 or 100 mL/m²/時)、メイロン、ダイアモックス投与を行い、尿量を3 L/日以上、尿 pH >7.0 に保つ。

具体的な方法(例)

メインルートから: 維持液など 500 mL + 7%メイロン 20 mL を 130 mL/時(1日あたり3 L + の補液量)で投与する。

ダイアモックス 250 mg + 生食 20 mL を1日2回静注 or ダイアモックス(250) 2錠/分2で内服する。

(3) フロセミドやエタクリン酸などの利尿剤は投与しないこと。

(4)非ステロイド系消炎鎮痛剤は禁忌である。

(5)ST 合剤は MTX 投与の 72 時間以上前から休薬する。

(6)day10 の MTX は 300 mg/m^2 を 1 時間で点滴静注し、続いて 43.5 mL/時 の割合で 23 時間点滴静注する。

3)ロイコボリン救援療法の方法

(1)MTX 開始 36 時間後に 48 mg/m^2 を投与し、その後 6 時間毎に 15 mg/m^2 を MTX 血中濃度が $5 \times 10^{-8} \mu\text{mol/L}$ 未満になるまで投与する。

(2)MTX 血中濃度測定は経時的に行い、特に 48 時間値と 72 時間値は必ず測定する。

血中濃度が

48 時間値 > $1 \mu\text{mol/L}$

72 時間値 > $0.1 \mu\text{mol/L}$

の時には、ロイコボリンを 50 mg/body (6 時間毎) に増量し、MTX 血中濃度が

$0.1 \mu\text{mol/L}$

未満になるまで続ける。

(3)当日測定結果が得られない施設は 30 時間値も測定し、 $20 \mu\text{mol/L}$ 以上の場合はロイコボリンを 50 mg/body に増量する。

(4)上記の危険域を超えていることが判明した場合は、以後連日血中濃度を測定すること。

4)イホスファミド投与に関する注意事項

ウロミテキサンはイホスファミド投与終了直後、4、8 時間後の 1 日 3 回投与する。

5)髄液注射

(1)中枢神経再発予防としてスケジュール通りの髄液注射を実施する(生理食塩水に溶解し、全量 5-10 mL とする)。

(2)初診時に中枢神経浸潤を認めた症例では下記の通り髄液注射を追加する。

R-dmCODOX-M 療法(レジメン A):1 コース目 day5 にシタラピン 70 mg + 水溶性プレドニゾロン 20 mg を、day17 にメトトレキサート 12 mg + 水溶性プレドニゾロン 20 mg を追加する。2 コース目以降は行わない。

R-IVAC 療法(レジメン B):1 コース目 day7 と day9 にメトトレキサート 12 mg + 水溶性プレドニゾロン 20 mg を追加する。2 コース目以降は行わない。

(3)発熱性好中球減少症(febrile neutropenia, FN)時や血小板減少 grade 4 など病状に応じて、髄液注射を中止・延期は可とする。

(4)休日や祝日による髄液注射の延期は可とする。

6)G-CSF

(1)R-dmCODOX-M 療法(レジメン A)では day13 から好中球数が $1,000 / \mu\text{L}$ を超えるまで継続する。day7 と day8 に投与も可。

(2)R-IVAC 療法(レジメン B)では day7 から好中球数が $1,000 / \mu\text{L}$ を超えるま

で継続する。

(3)G-CSF の投与は抗がん剤投与終了 24 時間後以降とする。この場合の抗がん剤にピンクリスチン、リツキシマブ、抗がん剤髄注は含まない。

7)血小板減少症

grade 3 の血小板減少症 (PLT < 50,000 / μ l) が観察された時点より、担当医の判断で放射線照射済濃厚血小板製剤の輸血を実施できる。但し、臨床上必要であれば、上記の基準を満たさない場合の使用も認める。

8)ヘモグロビン減少症

grade 3 のヘモグロビン減少症 (Hb < 8.0 g/dL) が確認された時点より、担当医の判断で放射線照射済濃厚赤血球製剤の輸血を実施出来る。但し、臨床上必要であれば、上記の基準を満たさない場合の使用も認める。

9)感染症発現

感染症に対しては起因菌の検索を速やかに実施すると共に、十分量の抗生物質の投与を頻回に行い、抗生物質が無効の場合は抗真菌剤の投与を早期より開始する。また全身栄養状態を良好に保つため、適正な量のビタミン剤と共に高カロリー輸液を必要に応じ実施する。

10)その他

上記 7) 9)以外の有害事象が発現した場合は、必要に応じ対症療法を実施してもよい。なお、対症療法を行った場合は、使用薬剤名、投与期間等を必要時症例報告書に入力する。

7.1.6. 各薬剤の調製に関する注意事項

- 1) リツキシマブは投与前まで冷暗所 (2 - 8 ℃) に保存する。保存に際しては凍結しないように注意し、万一過って凍結させた場合には使用しないこと。
- 2) リツキシマブは 10 mg 単位で切り捨てた量を投与する。
例) リツキシマブ $375 \text{ mg} / \text{m}^2 \times \text{体表面積 } 1.55 \text{ m}^2 = 581.25 \text{ mg}$ 580 mg
- 3) リツキシマブ $375 \text{ mg} / \text{m}^2$ /回を生理食塩水又はブドウ糖注射液で 10 倍に希釈して $1 \text{ mg} / \text{mL}$ とすることを基本とする。希釈に際しては他の薬剤を混入させないこと、また激しく攪拌したり、泡立てたりしないこと。
- 4) ピンクリスチンは 0.01 mg 単位で切り捨てた量を投与する。また、一日の最大投与量は 2.0 mg とする。
例) ピンクリスチン $1.5 \text{ mg} / \text{m}^2 \times \text{体表面積 } 1.31 \text{ m}^2 = 1.965 \text{ mg}$ 1.9 mg
- 5) ドキソルピシンは 0.1 mg 単位で切り捨てた量を投与する。
例) 塩酸ドキソルピシン $40 \text{ mg} / \text{m}^2 \times \text{体表面積 } 1.51 \text{ m}^2 = 60.4 \text{ mg}$ 60 mg

- 6) メトトレキサートは 1 mg 単位で切り捨てた量を投与する。
 例) $300 \text{ mg/m}^2 \times \text{体表面積 } 1.51 \text{ m}^2 = 453 \text{ mg}$ 450 mg
- 7) イホスファミドは 0.01 g 単位で切り捨てた量を投与する。
 例) イホスファミド $1.5 \text{ g/m}^2 \times \text{体表面積 } 1.51 \text{ m}^2 = 1.65 \text{ g}$ 1.6 g
- 8) エトポシドは 0.1 mg 単位で切り捨てた量を投与する。
 例) エトポシド $60 \text{ mg/m}^2 \times \text{体表面積 } 1.51 \text{ m}^2 = 90.6 \text{ mg}$ 90 mg
- 9) シタラピンは 0.01 g 単位で切り捨てた量を投与する。
 例) シタラピン $2 \text{ g/m}^2 \times \text{体表面積 } 1.51 \text{ m}^2 = 3.02 \text{ g}$ 3.0 g
- 10) シクロホスファミドは 1 mg 単位で切り捨てた量を投与する。
 例) シクロホスファミド $200 \text{ mg/m}^2 \times \text{体表面積 } 1.51 \text{ m}^2 = 302 \text{ mg}$ 300 mg

7.1.7. 化学療法の投与量変更基準

7.1.7.1. 投与方法に関する変更規定

[R-dmCODOX-M 療法: レジメン A]

薬剤	用量レベル	用量	治療変更基準(7.1.7.2. 化学療法の減量基準参照)
シクロホスファミド(CPA)	レベル0 (100 %)	800 mg/m ² (d1) 200 mg/m ² (d2-5)	
	レベル-1 (0 %)	投与中止	(出血性膀胱炎による非投与)
ピンクリスチン(VCR)	レベル0 (100 %)	1.5 mg/m ²	(Max. 2.0 mg)
	レベル-1 (50 %)	0.75 mg/m ²	(神経毒性・イレウスによる減量)
	レベル-2 (0 %)	投与中止	(神経毒性・イレウスによる減量)
塩酸ドキソルピシン(DOX)	レベル0 (100 %)	40 mg/m ²	
	レベル-1 (50 %)	20 mg/m ²	(肝障害による減量)
	レベル-2 (0 %)	投与中止	(肝障害・心毒性による非投与)
メトトレキサート(MTX)	レベル0(100 %)	3 g/m ²	
	レベル-1 (0 %)	投与中止	(腎機能障害による非投与)

リツキシマブは減量しない

[R-IVAC 療法: レジメン B]

薬剤	用量レベル	用量	治療変更基準(7.1.7.2. 化学療法の減量基準参照)
エトポシド(ETP)	レベル0 (100 %)	60 mg/m ²	
	レベル-1 (50 %)	30 mg/m ²	(肝障害による減量)
	レベル-2 (0 %)	投与中止	(肝障害による非投与)
イホスファミド(IFO)	レベル0 (100 %)	1.5 mg/m ²	
	レベル-1 (0 %)	投与中止	(出血性膀胱炎による非投与)

リツキシマブ、シタラピンは減量しない

7.1.7.2. 化学療法の減量基準

以下の1)～8)に該当する毒性が観察された場合、次コースより下記に従って減量を行う。

以下gradeが示されているものは、CTCAE version 4.0日本語訳JCOG版に基づき判定するに従う。

1) 血液毒性による変更規定

・基本的に投与量変更は行わない。

2) 感染、発熱性好中球減少による変更規定

・基本的に投与量変更は行わない。

3) 肝障害によるDOX・ETPの減量

・2.0 mg/dL < T-bil 3.0 mg/dLの場合、DOXとETPはレベル-1 で投与する。

・肝障害が回復した場合、回復後の値がT-bil 2.0 mg/dL であれば投与量をレベル0 に戻す。

・3.0 mg/dL < T-bil の場合、次コース以降全てDOXとETPは投与しない(レベル-2)。

4) 神経毒性によるVCR の減量

(A) grade2 の毒性が出現した場合

・VCR 投与量レベルをレベル-1(50 %)とする。

・減量後に神経毒性の改善がみられても、再増量はしない。

・レベル-1 の投与量にてもgrade2 の神経毒性が認められる場合には、レベル-1 のままで継続投与する。

(B) grade3 の毒性のいずれかが出現した場合

・次コース以降のVCR はレベル-2(投与中止)とする(他のビンカルカロイドへの変更は行わない。)

5) イレウスによる(または神経性便秘)VCR の減量

(A) grade2 の毒性(間歇的で処置を要さない)が出現した場合

・VCR 投与量を1 つ下げる

・減量後にイレウスの改善がみられても、再増量はしない。

・レベル-1 の投与量にてもgrade2 の神経毒性が認められる場合には、レベル-1 のままで継続投与する。

(B) 毒性(grade 3:非外科的処置を要する grade4:手術を要する)が出現した場合

・以後VCR はレベル-2(投与中止)とする(他のビンカルカロイドへの変更は行わない。)

- * イレウスに関して“非外科的処置を要する”とは、
 a) “X 線上腸管ガスのニボー像を認める”場合、あるいは
 b) “症状が存在し、一時的に食事止めを要する”場合とする。

6) 心毒性によるDOX の投与中止

以下のいずれかの毒性が出現した場合、DOX の投与をレベル-2(投与中止)とし、以後すべてのコースでDOX は投与しない。

心臓障害/ 心筋梗塞、心嚢液、心膜炎(grade2 以上)

心臓障害のいかなる不整脈、心不全(grade3 以上)

7) 出血性膀胱炎によるCPAとIFO の中止

grade2 以上の血尿(泌尿生殖器出血 - 膀胱: grade2:肉眼的出血. 内科的治療または尿路の洗

浄を要する)出現した場合、CPA の投与を中止(レベル-1)とし、以後すべてのコースでCPA は投与しない。

8) 腎機能障害によるMTXの投与中止

以下の場合にはクレアチンクリアランスを測定し、30 mL/min未満の場合はMTX投与を中止する(レベル-1)。1回でも減量規定に該当した症例は、各コース開始時にクレアチンクリアランスを測定し、当該治療コースにおけるMTX投与中止の必要性を検討する。

(1)コース開始時の血清クレアチニン値が1.0 mg/dLを超える場合

(2)前コースにおいて一時的に血清クレアチニン値がgrade2以上を認め、その後改善した場合

7.1.7.3 治療変更に関する相談

治療変更に関する疑問点がある場合は、表紙裏 問い合わせ先 に記載の研究事務局に問い合わせる。

7.2. 抗レトロウイルス療法(combination Antiretroviral Therapy : cART)

7.2.1. 抗レトロウイルス療法投与スケジュール

化学療法中の抗 HIV 薬の併用については、化学療法薬との相互作用の問題もあるが、近年、抗 HIV 療法の併用により HIV 関連悪性リンパ腫の治療成績、予後の改善が報告されていることから、HIV 感染症に対する、抗レトロウイルス療法を行うことを本試験治療として規定する。

7.2.1.1. cART 療法で用いる薬剤

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。

*ジドブジン(AZT)の使用は禁忌(逸脱として取扱う)とする。

*HBV 混合感染例では、アバカビル(ABC)に代えてテノホビル(TDF)の使用を考慮する。

*cART 療法は、2 コース目開始前までに開始すること。治療開始前の評価において、HBs 抗原陽性を認めた場合は、HBV に対して有効な核酸アナログを含む cART を化学療法前から開始すること。

尚、以下の a) ~ c)に示す薬剤については、その使用は許容するが、薬剤の相互作用などの報告があるため、併用薬剤の内容と用量に留意して、慎重に投与すること。

a) リトナビル(RTV)およびリトナビルを含むロピナビル・リトナビル(LPV/r)は、肝チトクローム(特に CYP3A4)に対する強い親和性を示し、併用薬剤の代謝を競合的に阻害して血中濃度を上昇させる可能性がある。

b) エファビレンツ(EFV)については、CYP3A4誘導や精神神経系(鬱、不眠、不安神経症)の副作用が知られており、化学療法時の使用は避けることが望ましいとの報告がある[13]。

c) スタブジン(d4T)は末梢神経障害の副作用などが知られている為、化学療法時の使用は避けることが望ましいとの報告がある[13]。

HBs 抗原陽性を認めた場合は、HBV に対して有効な核酸アナログを含む cART 療法を行う。また、厚生労働省研究班による「免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策ガイドライン」[14]に沿って、HBs 抗原陰性の場合でも、HBs 抗体又は HBc 抗体が陽性の患者に対しては、HBV-DNA を、治療開始前と、治療開始後も月 1 回検査し、HBV-DNA 陽性が判明した時点で、HBV に対して有効な核酸アナログを含む cART 療法を行う。その際に、米国保健福祉省(Department of Health and Human Services)の抗 HIV 治療ガイドライン(DHHS ガイドライン)に従い、腎機能の許す限り ABC の代わりに TDF、エムトリシタピン・テノホビル(FTC+TDF)を用いる。

7.2.1.2. cART 療法施行時期

cART療法は、R-dmCODOX-M療法2コース目開始前までに開始すること。但し、治療開始前の評価において、HBs抗原陽性を認めた場合は、HBVに対して有効な核酸アナログを含むcART療法をR-dmCODOX- / IVAC療法開始前から開始する。

7.2.2. 抗レトロウイルス療法の副作用

抗 HIV 治療 ガ イ ド ラ イ ン <
<http://www.haart-support.jp/pdf/guideline2012.pdf>>や、医薬品医療機器情報提供ホームページを参照し、(<http://www.info.pmda.go.jp/>)常に最新の情報を確認することとする。

1) ホスアンブレナビル(FPV)

海外臨床試験において、700 例中 246 例(35.1 %)に中等度又は重度の副作用が認められ、その主なものは下痢 53 例(7.6 %)、悪心 37 例(5.3 %)、嘔吐 28 例(4.0 %)であった。なお、硫酸アバカビル錠を併用した試験においては、主な副作用として薬物過敏症が報告されていた。

2) ラルテグラビル(RAL)

治療経験患者を対象にした3つの臨床試験において、本剤(400 mg 1 日2回)と最適基礎療法の併用投与群(507例)の2 %以上に認められた中等度又は重度の副作用は、下痢(4 %)、悪心(2.2 %)、頭痛(2.4 %)、後天性リポジストロフィー(2.0 %)であった。治療未経験患者を対象にした二重盲検試験(STARTMRK)において、本剤(400 mg 1日2回)とエムトリシタピン及び テノホビルの併用投与群(281例)の2 %以上に認められた中等度又は重度の副作用は、悪心(3.2 %)、頭痛(4.3 %)、不眠症(3.6 %)であった。

重大な副作用は、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明)、腎不全(0.3 %)、肝炎(0.3 %)、胃炎(0.1 %)、陰部ヘルペス(0.1 %)であった。

3) ラミブジン(3TC)

国内における臨床試験及び使用成績調査において、承認時までの調査症例 42 例中、副作用が報告されたのは 30 例(71.4 %)であった。

主な副作用は、赤血球減少等の貧血、空腹時血糖値上昇、嘔気、食欲不振であった。

また、使用成績調査 2350 例中、996 例(42.4 %)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは肝機能検査値異常 310 例(13.2 %)、トリグリセライド上昇・コレステロール上昇等の脂質増加 295 例(12.6 %)、下痢 148 例(6.3 %)、貧血 147 例(6.3 %)であった。

重大な副作用は、重篤な血液障害(貧血、赤芽球ろう、白血球減少、好中球減少、血小板減少)、膵炎、乳酸アシドーシス、横紋筋融解症、精神神経系障害(ニューロパシー、錯乱、痙攣)、心不全であった。

4) アバカビル(ABC)

使用成績調査及び市販後臨床試験において 269 例中、140 例(52.0 %)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。

主な副作用は、発疹 28 例(10.4 %)、高脂血症 22 例(8.2 %)であった。

重大な副作用は、過敏症(後述*)、膵炎(0.74 %)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell 症候群)(いずれも頻度不明)、乳酸アシドーシス(0.37 %)及び脂肪沈着による重度の肝腫大(脂肪肝)(0.37 %)などであった。

* ABC の過敏症: 海外の臨床試験(24 週以上投与された 34 試験)において、ABC 投与症例の約 5 %に過敏症の発現を認められる、まれに致死的となることが報告されている。過敏症は、通常、本剤による治療開始 6 週以内(中央値 11 日)に発現するが、6 週以降に発現することもある。過敏症の特徴は多臓器及び全身に症状を認められる。過敏症を発現するほとんどの患者に発熱又は皮疹が認められる。過敏症の徴候又は症状は以下のとおりである。

皮疹、発熱、頭痛、胃腸症状(嘔気、嘔吐、下痢、腹痛)、呼吸器症状(呼吸困難、咳、咽頭痛、等)、肝機能検査値異常(AST(GOT)、ALT(GPT)等の上昇)、嗜眠、けん怠感、疲労感。

このような症状が出現した場合は、直に担当医師に連絡させ、アバカビルによる過敏症が疑われたときにはアバカビルの中止を考慮する。

7.3. 支持療法

7.3.1. 日和見感染症予防

日和見感染症対策として、以下を行う。

- 1) ニューモシスチス肺炎予防(CD4 の数に関わらず実施):以下のいずれか
 - ST 合剤 (trimethoprim/sulfamethoxazole)
2錠 1日 2回 1週間に2日 あるいは 1錠 1日 1回 連日
ST 合剤はメトトレキサート投与の 72 時間以上前から休薬すること。
 - ペンタミジン (pentamidine) 300 mg 吸入 1ヶ月に1回
 - アトバコン (atovaquone) 1500 mg 1日 1回
- 2) 真菌感染予防:以下のいずれか
 - フルコナゾール(fluconazole)200 mg 1日 1回
 - イトラコナゾール(itraconazole)200 mg 1日 1回(クラリスロマイシン等併用薬に注意)
- 3) 細菌感染予防:以下のいずれか
 - レボフロキサシン (levofloxacin) 500 mg 1日 1回
 - シプロフロキサシン(ciprofloxacin)200 mg 1日 3回 経口
- 4) 非定型抗酸菌予防(CD4 数 100/mm² 以下):以下のいずれか
 - アジスロマイシン(azithromycin)1200 mg 週 1回
 - クラリスロマイシン(clarithromycin)400 mg 1日 2回(イトラコナゾール等併用薬に注意)

胸部 X 線や CT で陳旧性肺結核に合致する陰影(胸膜飛行、索状影、5 mm 以上の石灰化影)を有する場合、イソニアジド(isoniazid)300 mg による予防内服を、化学療法開始前より行う。また、結核の既感染者においては、イソニアジド(isoniazid)300 mg による予防内服を検討する。

7.3.2. 日和見感染症予防薬の副作用

1) ST 合剤

市販後における安全性評価対象例 69372 例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は 7340 例(10.58 %)に認められた。

主な副作用は、顆粒球減少、血小板減少、発疹、掻痒感、紅斑、頭痛などがある。重大な副作用は、再生不良性貧血、溶血性貧血、巨赤芽球性貧血、メトヘモグロビン血症、汎血球減少、無顆粒球症(頻度不明)、ショック、アナフィラキシー様症状、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell 症候群)、重度の肝障害、急性腎不全、間質性肺炎、PIE 症候群、低血糖発作、高カリウム血症、低ナトリウム血症、横紋筋融解症などがある。

2) ペンタミジン(吸入投与)

承認時までの調査及び市販後の使用成績調査において、381 例中 93 例(24.4 %)に発現。

主な副作用は、咳嗽 15 例(3.9 %)、白血球減少、肝機能異常各 11 例(2.9 %)、悪心 10 例(2.6 %)、嘔吐 8 例(2.1 %)、血小板減少、BUN 上昇各 6 例(1.6 %)等であった。

3) アトバコン(経口内服)

海外臨床試験では 249 例中 169 例(68 %)に臨床検査値異常を含む有害事象が認められた。その主なものは悪心 61 例(24 %)、発疹 54 例(22 %)、下痢 52 例(21 %)、頭痛 43 例(17 %)、嘔吐 34 例(14 %)、発熱 34 例(14 %)であった。

4) イトラコナゾール(経口投与)

国内で実施した臨床試験における副作用(臨床検査値異常変動を含む)は、125 例中 44 例(35.2 %)に認められた。その主なものは軟便 14 件(11.2 %)、下痢 10 件(8.0 %)、悪心 6 件(4.8 %)であった。

5) フルコナゾール(経口投与)

開発時及び承認後 6 年間(平成元年 3 月 31 日～平成 7 年 3 月 30 日)の調査(再審査終了時)において、989 例中 63 例(6.37 %)に副作用又は臨床検査値異常が認められた。副作用の主なものは、嘔気(0.30 %)、下痢(0.30 %)、発疹(0.20 %)、頭痛(0.20 %)、浮腫(0.20 %)等であった。臨床検査値異常の主なものは、GPT 上昇(1.52 %)、GOT 上昇(1.21 %)、AI-P 上昇(1.01 %)等であった。

6) レボフロキサシン(経口投与)

承認前の調査 3,649 例中報告された副作用は 2.8 %(101 例)で、主な副作用は下痢・軟便、胃・腹部不快感、嘔気・悪心等の消化器症状 1.9 %(68 例)、発疹等の過敏症状 0.4 %(15 例)、頭痛・頭重感、不眠等の精神神経系症状 0.5 %(19 例)であった。承認後における使用成績調査(3 年間)16,117 例中報告された副作用は 1.3 %(203 例)で、主な副作用は下痢、腹部不快感等の消化器症状 0.6 %(95 例)、

AST(GOT)・ALT(GPT)上昇等の肝機能異常 0.2%(40例)であった。

7) シプロフロキサシン(経口投与)

承認時及び使用成績調査での調査症例 17,359 例中 498 例(2.87%)に副作用(臨床検査値の異常変動を含む)が認められ、主な副作用は、発疹 34 件(0.20%)、胃不快感 36 件(0.21%)、下痢 27 件(0.16%)、嘔気 27 件(0.16%)、食欲不振 25 件(0.14%)等であった。

8) アジスロマイシン(経口投与)

発症抑制の外国臨床試験において、成人では、546 例中 440 例(80.59%)に副作用が認められ、主な副作用は、下痢(50.92%)、腹痛(31.14%)、嘔気(28.39%)等であった。

重大な副作用は、ショック、アナフィラキシー様症状、ショック、アナフィラキシー様症状(呼吸困難、喘鳴、血管浮腫等)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell 症候群)、肝炎、肝機能障害、黄疸、急性腎不全、偽膜性大腸炎、間質性肺炎、好酸球性肺炎、QT 延長、心室性頻脈、白血球減少、顆粒球減少、血小板減少、横紋筋融解症などがある。

9) クラリスロマイシン(経口投与)

臨床試験では総症例 496 例中、副作用は 181 例(36.5%)に認められた。

主な副作用は、主に嘔気(19.6%)、嘔吐(12.7%)、味覚倒錯(8.7%)、腹痛(7.3%)、下痢(6.7%)、等 416 件であった。

重大な副作用は、ショック、アナフィラキシー様症状、QT 延長、心室性頻脈(Torsades de pointes を含む)、劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全、血小板減少、汎血球減少、溶血性貧血、白血球減少、無顆粒球症、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell 症候群)、PIE 症候群・間質性肺炎、偽膜性大腸炎、出血性大腸炎(頻度不明)、横紋筋融解症、痙攣(頻度不明)、アレルギー性紫斑病(頻度不明)、急性腎不全(頻度不明)などがある。

10) イソニアジド(経口投与)

自発報告又は海外において認められている副作用のため頻度不明。重大な副作用は、劇症肝炎等の重篤な肝障害、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell 症候群)、紅皮症(剥脱性皮膚炎)、SLE 様症状、間質性肺炎、腎不全、間質性腎炎、ネフローゼ症候群、無顆粒球症、血小板減少、痙攣、視神経炎、視神経萎縮、末梢神経炎 などがある。

7.3.3. 低ガンマグロブリン血症に対する補充療法

低ガンマグロブリンに対しては、IgG 400 mg/dL 未満の場合、1 回 5 g を 2 週間毎、最大 10 g/月を目安に、ガンマグロブリン製剤を補充する。

7.3.4. ガンマグロブリン製剤の副作用（静脈投与）

重大な副作用は、ショック、アナフィラキシー様症状(0.1～5 %未満)、肝機能障害(0.1～5 %未満)、黄疸(頻度不明)、AST(GOT)、ALT(GPT)、AI-P、 γ -GTP、LDHの著しい上昇等を伴う肝機能障害、(頻度不明)無菌性髄膜炎(0.1～5 %未満)、急性腎不全(頻度不明)、血小板減少(頻度不明)、肺水腫(頻度不明)、血栓塞栓症(頻度不明)、心不全(頻度不明)。

7.4. 併用禁止療法、後治療

(1) 本試験期間中に以下のいずれの治療も行ってはならない。

・本療法の評価に影響を与えると考えられる他の化学療法およびホルモン療法、BRM療法(イン

ターフェロンなど)等

但し、リツキシマブ投与関連の有害事象発現時におけるソルコーテフなどのステロイド製剤の

使用は許容される。

- ・ 造血幹細胞移植
- ・ プロトコール治療以外の抗がん剤・日和見感染予防薬(*1)
- ・ 放射線療法
- ・ 免疫抑制剤
- ・ 生ワクチンおよび弱毒ワクチン
- ・ 臨床治験薬を使用した治療(*1)

(*1. 但し、日和見感染症に対する治験薬の投与については、事前に研究代表者に相談の上、許容される場合がある。研究代表者は、治験薬の有効性・安全性の両側面から、本試験の主要・副次的評価項目に強く影響を及ぼさないことについて確認し、必要に応じて併用許可の指示を下す。調査票には、治験薬を使用した旨記載する。)

(2) プロトコール治療中止症例について、後治療は規定しない。

7.5. プロトコール治療中止完了基準

7.5.1. プロトコール治療完了の定義

「7.1. 治療プロトコール」に示したプロトコール治療を終了し、治療終了時の評

価を終えたものをプロトコール完了とする。

7.5.2. プロトコール治療中止の基準

以下のいずれかの場合、プロトコール治療を中止する。

- (1) 治療開始後(少なくとも 2 コース以上実施後)、原病の安定(SD)/増悪(PD)/または再発(RD)が認められた場合。
- (2) 前治療コース開始日を day0 として次治療コース開始日が day56 以降となる延期をしなければならない場合。
- (3) grade4 の予期されない非血液毒性の有害事象が認められた場合。ただし、以下の場合は除く。
 - a) 原疾患に伴う高カルシウム血症
 - b) 輸液・薬剤等に起因する低カリウム血症
 - c) 輸液・薬剤等(SIADH も含む)に起因する低ナトリウム血症
- (4) 治療変更基準以外で、有害事象により、担当医が中止の必要があると判断した場合。
- (5) 患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合。
 - ・有害事象との関連が否定できない場合。
 - ・本人や家人の転居等、有害事象との関連がまず否定できる場合。
- (6) プロトコール治療中の死亡。
 - ・他の理由によりプロトコール治療中止と判断する以前の死亡
- (7) その他、プロトコール作成委員会がプロトコール治療の中止が必要と判断した場合。
- (8) 治療プロトコール開始後 2 コース目までに cART 療法が開始されない場合

プロトコール治療中止日は、(6)の場合は死亡日、それ以外はプロトコール治療中止と判断する事象が発生した日とする。中止症例は、その時点での評価(効果判定)を行う。

8. 有害事象の評価・報告

8.1. 有害事象の定義

有害事象とは、臨床研究期間中に起こるあらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候(臨床検査値の変動も含む)、症状又は疾患のことである。

8.2. 有害事象の評価

登録後から、プロトコール治療完了またはプロトコール治療中止のいずれか早い時点の 30 日後以内に発生した自覚症状、他覚所見、臨床検査等で判明した有害事象のうち、CTCAE version 4.0 grade3 以上および grade に関わらずその他重大な医学的事象、または予期しない有害事象について下記の内容を評価し、EDC を用いて報告

する。

プロトコル治療完了 31 日以降またはプロトコル治療中止 31 日以降については、プロトコル治療との因果関係が否定できない重篤な有害事象を報告の対象とする。また、本試験においては原疾患の悪化は重篤な有害事象としない。

このうち、重篤な有害事象については、事象確認後、重篤有害事象報告書を用いて速やかに報告(8.4. 有害事象の報告と対応の項参照)する。

- 1) 有害事象の名称
- 2) 発現日
- 3) 転帰(回復、軽快、未回復、後遺症あり、死亡、不明)
- 4) 転帰確認日または消失日
- 5) 試験治療状況:中止、継続
- 6) 重症度:程度は CTCAE version 4.0 日本語訳 JCOG 版に基づき判定する
- 7) 重篤度分類
 - ・ 重篤(以下の記載に準ずる)
 1. 死亡
 2. 死亡のおそれ
 3. 入院又は入院期間の延長
 4. 障害
 5. 障害のおそれ
 6. 上記に準じて重篤
 7. 先天異常
 - ・ 非重篤(上記以外)
- 8) 因果関係:本試験治療との因果関係を次の 3 分類で判定する。
 1. 否定できない
 2. 否定できる
 3. 不明

8.3. 予期される有害事象

薬剤別の予期される薬物有害反応については「薬剤添付文書:医薬品医療機器情報提供ホームページ <http://www.info.pmda.go.jp/>参照」に記載されているすべての有害事象とする。

- 1) 血液毒性:好中球減少、貧血、血小板減少などの血液毒性が予想される。必要に応じて G-CSF 投与と輸血による管理を行う。
- 2) 臓器障害:肝機能障害、腎機能障害、中枢神経障害、消化管粘膜障害、心機能障害などの臓器障害が出現する可能性がある。
- 3) 免疫反応:特に Rituximab 投与により、悪寒、発熱、蕁麻疹などの免疫反応が出現する可能性がある。
- 4) 日和見感染症
化学療法中は、HIV 感染症による細胞性免疫不全の他、好中球減少を来すため、

様々な感染症を発症する可能性がある。これらに対しては、「7.3. 支持療法」で述べた抗菌薬等の予防内服やガンマグロブリンの補充などを実施し、慎重にモニタリングを行う。

1. 細菌感染:好中球減少により、敗血症を含め、様々な感染症に罹患する可能性が高くなる。感染症発症の場合には起因菌に合わせた抗生剤投与により治療を行う。
2. 真菌感染:好中球減少などにより真菌感染が発症しやすい。代表的な真菌としてカンジダ感染症、アスペルギルス感染症などがある。アスペルギルス肺炎などの発症時には点滴静注による抗真菌剤の長期投与を行う。
3. ウイルス感染:ヘルペスウイルスや水痘帯状疱疹ウイルスをはじめ、様々なウイルス感染症にかかりやすくなる。特にサイトメガロウイルス感染症は重篤な肺炎や難治性の胃腸炎を起こすことがあり注意が必要である。定期的に血液検査(CMV antigenemia または CMV-DNA の Real-Time PCR)および眼底検査を行い、ウイルスの活性化を認めた場合には直ちに抗ウイルス剤の投与を開始する。その他、麻疹・水痘については致死的な状態をひきおこす可能性があるため、面会者の制限やスクリーニングなどの防御をおこなう。
4. ニューモシスチス肺炎:*P. jirovecii* による肺炎を起こすことがある。発症すると急速に進行して重症化しやすいため、「7.3. 支持療法」に示したように予防を行う。

8.4. 有害事象の報告と対応

8.4.1. 報告する有害事象の範囲

8.2. で規定した重篤な有害事象のうち、プロトコール治療終了後30日以内発生したものとする。ただし、プロトコール治療終了後31日以上であってもプロトコール治療との因果関係が否定できないものは報告対象とする。

また、臨床研究実施医療機関の長は『臨床研究に関する倫理指針』第2の3-(9)に基づき、厚生労働大臣へ報告する。

8.4.2. 重篤な有害事象が発生した場合の措置

- 1) 重篤な有害事象が発生した場合は、試験責任医師または試験担当医師は直ちに適切な処置を施し、被験者の安全性の確保をはかるとともに、原因究明に努める。
- 2) 重篤な有害事象が発生した場合には、試験責任医師または試験担当医師は本治療との因果関係の有無に拘わらず、その事象を知り得てから72時間以内に重篤な有害事象の発生について「重篤な有害事象に関する報告書」を用いて、その時点で判明しているところまで作成し、研究代表者へ連絡する。
- 3) 試験責任医師は、重篤な有害事象を知り得てから7日以内に「重篤な有害事象に関する報告書」を完成させ、研究代表者へ提出する。

- 4) 重篤な有害事象が発生し、研究代表者が本治療法との因果関係が否定できないと判断した場合は、研究代表者は、速やかに効果安全性評価委員会に研究の継続可否について諮問し、諮問結果に基づき判断した対応方法を実施する。

9. 評価項目・評価スケジュール 9.1. 登録前および登録後治療開始前評価項目
9.1.1. 登録前より治療開始前までに必要な検査項目

血液・生化学検査、心電図は登録日を含まないで登録日前 14 日以内、その他の検査は 28 日以内で可とする。但し、疾患の増悪を疑う所見があれば適時施行する。

- 1) 生検による病理組織学的検査
 - ・WHO 分類によるバーキットリンパ腫の病理組織診断
(但し、病理組織診断日の制限はない。)
 - ・免疫組織化学的染色または、フローサイトメトリー法による CD20 抗原発現
- 2) 病歴 : 治療歴(未治療、治療開始前の副腎皮質ホルモン薬使用の有無、CHOP 療法の有無、CHOP+Rituximab 療法の有無、cART 療法の有無)
- 3) 理学所見: 身長、体重、B 症状、PS、血圧、病変存在部位(リンパ節・節外病変の部位と個数)

登録時には病変存在部位と病期が必ず一致するよう確認すること。登録後治療開始前に新たな病変が判明した場合には、治療開始前の病期を最終的な治療前病期とし、病期の変更があったことを治療前報告用紙に記載してデータセンターに提出すること。
- 4) 画像検査: 胸部 X 線検査、頸部 CT、胸部 CT、腹部 CT、骨盤 CT、PET-CT
1 cm 以下のスライスによる CT(頸部に関しては 5 mm 以下が望ましいが、施設の事情により 1 cm 以下のスライスでもやむを得ない。)治療前と効果判定時とは同じ撮影条件で評価する。原則として造影 CT とする。造影剤に対する過敏反応の出現歴を有する症例、腎機能障害を有する症例、あるいは造影でなくても病変部の評価可能と判断される症例では単純 CT でも可。骨痛を有する症例あるいは ALP 上昇を認めた症例では、骨シンチ、当該骨の X 線写真、MRI などを施行する。
PET-CT は必須ではないが、出来る限り治療前に評価する。
- 5) 骨髄穿刺または骨髄生検

骨髄穿刺による骨髄内の B 細胞性リンパ腫細胞浸潤の有無を判定する際にはできる限りフローサイトメトリー法を併用する。骨髄穿刺または骨髄生検は、臨床的または画像的に侵襲があると判断される骨では実施しない。
- 6) 末梢血血算・血液像: Hb 値、白血球数・好中球数、血小板数
- 7) 血液生化学検査: 総タンパク、アルブミン、総ビリルビン、AST(GOT)、ALT

(GPT)、 -GTP、 ALP、 LDH、 BUN、 クレアチニン、 Na、 K、 Cl、
Ca、 CRP

- 8) 免疫学的検査:血清 IgG、 IgA、 IgM
- 9) 尿検査(随時尿):尿糖定性、尿蛋白定性
- 10)心電図
- 11)心臓超音波検査
- 12)経皮的血中酸素濃度:SpO₂
- 13)HIV 感染症関連:HIV 抗体、 HIV-RNA 定量、 CD4/CD8 陽性細胞数
- 14)その他のウイルス感染症:HBs 抗原、 HBs 抗体、 HBc 抗体、 HCV 抗体、 HTLV-1 抗体、 EBV-VCA-IgG/M、 EBV-EA-IgG/A/M、 EBV-EBNA 抗体、 EBV-DNA 定量を測定。

* HBs 抗原/HBs 抗体/HBc 抗体がいずれか陽性の場合は HBe 抗原/抗体、 HBV-DNA 定量。

15) 特殊検査:血清 sIL-2R

16) 眼科:眼底検査

頭痛・嘔吐・項部硬直、麻痺・知覚障害などの巣症状、精神症状などの異常を認める症例では、中枢神経浸潤を疑って、髄液検査・脳 MRI (MRI をすくりに施行不可能な施設では脳 CT でも可)の両者を施行する。

消化管病変の存在が疑われる場合、上部・下部内視鏡検査等で評価する。疑わしい部位については内視鏡下での生検を実施する。

9)、10)、16)については、CRF の収集項目としない。

9.1.2. 生検についての説明と同意および病理中央診断・病態解析用生検材料の取り扱い

本試験では、患者の同意のもと、病理診断に用いた標本の未染色プレパラート 15 枚を研究事務局へ送付し保管される。登録期間終了後、全登録例を対象とし、当該未染色プレパラートを用いて、病理中央診断判定委員による病理所見のレビューを行う。

- (1) NHL の診断のための生検による病理組織検査は診療上必須であり、治療前には適切な病変リンパ節もしくは腫瘤を生検する。生検についての同意は、その目的、方法、予期される危険性を施設の方針に沿って行うと共に、病理中央診断・病態解析用追加検査の目的で残った検体を保存(パラフィン包埋、新鮮凍結)することについて十分に説明したうえで、各施設の実情にあわせて取得する。
- (2) 他院で生検された後に治療目的で紹介受診した症例においては、同意が得られれば再生検を行う。前医より未染病理標本を 15 枚得ることが可能であれば、それを病理中央診断・病態解析用生検材料として代用することについて患者に説明の上同意を得る。再生検を考慮するときは、その病勢の度合い(再生検に伴う治療開始の遅れ)や測定可能病変と新たな生検可能部位の両者などを総合的に判断し決定する。

- (3) ホルマリン固定の材料はヘマトキシリン・エオジン染色(HE 染色)にて病理組織診断を行う。更に、ホルマリン固定で染色できる抗体を用いて、免疫組織化学検査を行い、WHO 分類による病理組織型を診断する(CD20 抗原の発現の有無を必ず確認すること)。
- (4) 病理中央診断に未染標本を提出する場合には、必ずリンパ腫病変の存在する標本(施設がリンパ腫と診断した標本)を提出する。複数の生検材料が存在し、それぞれがリンパ腫という診断が得られた際には、その複数の標本を中央診断に提出する。
- (5) 十分量の生検材料が得られた際には、採取直後は生理食塩水に浸した状態とし、できる限りの浮遊細胞とし、フローサイトメトリー、染色体検査などの検査を行う。

9.2. 治療期間中の検査と評価項目

9.2.1. 治療期間中の検査項目

- 1) 各試験治療相開始日当日または前日に行う検査
末梢血血算・血液像: 赤血球数、ヘモグロビン、血小板数、白血球分画(好中球、好酸球、好塩基球、リンパ球、単球、腫瘍細胞、その他)、生化学検査: タンパク、アルブミン、総ビリルビン、AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP、ALP、LDH、BUN、クレアチニン、Na、K、Cl、Ca、CRP、血糖、尿検査(尿蛋白、尿糖)
- 2) 各試験治療相開始後に行う検査
治療開始後、最低週 2 回は末梢血血算(血球が回復するまで: G-CSF の投与が不要及び血小板輸血・赤血球輸血が不要となるまで)、1 回は生化学検査を行う。
全身状態: 脈拍、血圧、体温、体重は適宜
治療期間中、月 1 回行う検査
 - (1) sIL-2R
 - (2) 免疫学的検査: IgG、IgA、IgM
 - (3) HIV 関連検査: CD4/CD8 陽性細胞数、HIV-RNA 定量、EBV-DNA 定量
- 3) 髄液注射施行時に行う検査
髄液一般検査(pH、細胞数、蛋白、糖)、髄液細胞診。

9.2.2. 有効性評価項目

「11.1. 効果判定」を参照。試験治療中は本章に決められた効果判定時期に以下の検査を登録前と同じ方法で行い、腫瘍縮小効果を評価する。

- (1) 頸部、胸部、腹部、骨盤 CT、PET-CT(原則、造影 CT)
- (2) 登録時の骨髄浸潤例(「不確定」も含む)で、投与前に陽性又は不確定の場合は必須であり効果判定時に、骨髄穿刺もしくは骨髄生検による骨髄浸潤の有無の評価を行う。また末梢血液中にリンパ腫細胞と思われる異常細胞の出現が見られた時にも必ず評価する。

CRF には、CRF で収集されている項目を報告する。

9.3. 治療終了後の検査と評価項目

9.3.1. 治療終了後の検査項目

治療終了後1年目までは1か月に1回、2年目以降は2-3か月に1回の頻度で下記検査を行う。

末梢血血算・血液像：赤血球数、ヘモグロビン、血小板数、白血球分画（好中球、好酸球、好塩基球、リンパ球、単球、腫瘍細胞、その他）

生化学検査：タンパク、アルブミン、総ビリルビン、AST(GOT)、ALT(GPT)、
-GTP、ALP、LDH、BUN、クレアチニン、Na、K、Cl、Ca、CRP、血糖、尿検査(尿蛋白、尿糖)

特殊検査：sIL-2R

免疫学的検査：IgG、IgA、IgM

HIV 関連検査：CD4/CD8 陽性細胞数、HIV-RNA 定量

9.3.2. 治療終了後の安全性評価

治療終了後の経過観察は少なくとも下記の頻度で行う。

(1) 治療終了後1年目：1か月1回

(2) 治療終了後2年目：2-3か月に1回

経過観察に際しては、有害事象の有無および程度を評価しカルテに記載する。

9.3.3. 治療終了後の有効性評価

治療終了後には少なくとも下記の頻度で効果判定を行う。下記以外の時期では再発・増悪の有無を臨床的に判断する。(いずれも前後2か月は許容する)

(1) 治療終了後最初の2年間：6か月毎

(2) 治療終了後3年以降：年1回

但し、いかなる時点においても、新たな病変の出現やリンパ節増大を認めた際には、できる限り再生検を行い、組織型の再確認およびCD20抗原の消失の有無について検討する。

9.4. スタディカレンダー

		治療前 (登録前)	化学療法期間	最終 効果判定	治療終了後 有効性評価
病歴					
全身状態	理学所見				
生検	病理組織 診断				
	CD20 抗原 発現の有無				

	骨髄穿刺 or 骨髄生検				
臨床検査	末梢血血算 血液像		週 2 回		
	血液生化学		週 1 回		
	免疫学的検査 血清 IgG, IgA, IgM		月 1 回		
	HIV 関連検査		月 1 回		
	その他のウイルス 感染症				
	髄液一般検査 ・髄液細胞診		髄注施行時		
	尿検査				
	SpO ₂				
	心エコー				
	ECG				
特殊検査	血清 sIL-2R		月 1 回		
画像診断	胸部 XP				
	頸部 CT				
	胸部 CT				
	腹部 CT				
	骨盤 CT				
	MRI				
	PET/CT				
その他	骨シンチ				

;必ず ;必要時に検査する ;可能であれば実施

10. データ収集 10.1. データ報告画面の種類と報告期限

本試験で用いる記録用紙 (Case Report Form : CRF) と提出期限は以下のとおり。

- 1) 症例登録
- 2) 治療前報告 - 登録後 2 週間以内
- 3) 治療経過報告 - 次コース開始後 2 週間以内
- 4) 効果判定報告 - 効果判定後 2 週間以内
- 5) 重篤な有害事象報告 - 緊急報告義務のある有害事象の発生を報告するための画面。
非重篤の有害事象報告
- 6) 追跡調査 - 追跡調査配信後 1 週間以内

10.2. データの報告方法

「10.1. データ報告画面の種類と報告期限」に前述した 1) ~ 6) の報告は、いずれも Ptosh オンラインシステム<URL:http://ptosh.jp >にログインし、該当画面に入力・

送信して、データ提出を行う。

【入力・送信時の注意事項】

- ・オンラインへのアクセスに必要な ID、パスワードの他人への譲渡は厳禁。
- ・誤入力が発見された際には速やかに OSCR データセンターへ連絡すること。

名古屋医療センター 臨床研究センター

NHO 臨床研究事業部 データセンター

OSCR データセンター

TEL:052-951-1111(内線 2751) FAX: 052-972-7740

E-mail:datacenter@nnh.go.jp

受付時間:平日 9 時～17 時(FAX 受信、メールは 24 時間可能)

11.1. 効果判定

- 11. 効果判定** 効果判定は JCOG リンパ腫研究グループ「非ホジキンリンパ腫に対する腫瘍縮小効果判定基準」(Cheson らの「NHL の効果判定基準の標準化国際ワークショップレポート」[11]に準じた JCOG 版判定基準)に従って行う(JCOG-LSG リンパ腫・骨髄腫臨床研究マニュアル 第1版, 長寿科学振興財団, 2003)。

治療終了時の効果判定は PET-CT も併用する。この場合は revised criteria 2007[12]を用いるが、CR 判定のみを採用する。

11.1.1. 効果判定の時期

- (1)化学療法終了後、以降 6 か月毎に 2 年まで
 - (2)PET を R-dmCODOX-M/IVAC 療法終了後に実施する。
- * 中止例では、中止と判断した際に効果判定を行う。

本試験では効果判定の基準とするベースライン評価(「11.1.3.」に後述)は、原則として登録前の評価・検査項目を用いる。但し、登録後で寛解導入療法開始前に行った検査結果が登録前と異なる場合には寛解導入療法開始前の検査結果をベースライン評価に用いる。

11.1.2. 効果判定の方法

効果判定に際しては、以下の(1)–(6)の評価を行い、その組み合わせから総合効果を「11.1.6.総合効果の判定基準」に後述する CR、CRu、PR、SD、PD、RD のいずれかに判定する。

(1)	標的病変
(2)	節性非標的病変
(3)	節外性非標的病変
(4)	肝腫大、脾腫、腎腫大

(5)	骨髄浸潤の有無
(6)	新病変出現の有無

< 腫大リンパ節の定義 >

登録前(ベースライン)のCT画像にて、最大径(以下、長径)が1.5 cmを超える(> 1.5 cm)リンパ節を「腫大リンパ節」とする。

複数のリンパ節が癒合して一塊となっているものはChesonらの基準原著では「リンパ節塊(lymph node mass)」と呼んで区別しているが、ベースラインでは1個の腫大リンパ節か複数の腫大リンパ節が融合したものかどうかの区別は困難なことがあるため、本試験では区別しない。腫大リンパ節が治療開始後に複数のリンパ節に分離した場合、二方向積和の算出においては分離したリンパ節それぞれの二方向積の和とする。

< 測定可能病変の定義 >

本試験においては、以下の1) 3)のすべてを満たす病変を測定可能病変とする。

- 1) 腫大リンパ節(節性病変)、もしくは画像診断上リンパ腫病変と診断される節外臓器の結節性腫瘍(節外性病変)である。
- 2) CT断面にて直交する2方向で明確に測定可能である。
- 3) CT断面像にて長径が1.5 cmを超える。

腫瘍径の測定にはCTフィルムを用い、3次元構築画像による冠状断や矢状断画像における頭尾側方向の径は用いない(測定にMRIは用いない)。生検または手術により消失した病変も病期診断のうえでは病変存在部位とするが、測定可能病変とはしない。

< 画像評価 >

1cmスライスの頸・胸・腹・骨盤部CT(頸部については5 mm以下のスライスが望ましい)にて評価を行う。原則として造影CTとする。腎機能障害を有する症例あるいは造影でなくても病変部の評価可能と判断される症例では単純CTでも可。効果判定の際には登録前と同じ方法を用いる。

11.1.3. 標的病変の選択とベースライン評価

(1) 標的病変(Target lesions)の選択

測定可能病変のうち、節性病変か節外性病変かを問わず、以下1) 3)の選択基準に従って最大6個まで病変を選択して標的病変とする。測定可能病変が6個以下の場合は、すべての測定可能病変を選択する。

- 1) CT断面像上、長径の大きい順に選択する。
- 2) 同一リンパ節領域内や同一臓器内に複数の測定可能病変がある場合、最大のもの以外の病変については他の領域の病変を優先して選択する(身体各所にあるように選択する。)
- 3) 縦隔や後腹膜領域に測定可能病変がある場合は必ず選択する。

選択した標的病変すべてについて、それぞれのCT画像上または理学

所見上の長径とこれに直角に交わる短径(最大横径)を測定し、両者の積(二方向積 cm^2)を求め、カルテと症例報告書に記録する。全ての標的病変の二方向積の和(cm^2)を「二方向積和」とする。

* 測定可能でない病変、および標的病変に選ばれなかった測定可能病変を「非標的病変」とする。非標的病変は節性の非標的病変(節性非標的病変)と節外性の非標的病変(節外性非標的病変)に分ける。長径が1.5 cm以下のリンパ節(「腫大リンパ節」ではない)は病変としない。

(2) 節性非標的病変の評価

「節性非標的病変」はリンパ節領域ごとに、腫大リンパ節(長径 > 1.5 cm)が「あり」/「なし」のみ評価し、記録する。標的病変に選択されなかった脾の結節性腫瘍は節性非標的病変とする。

(3) 節外性非標的病変の評価

「節外性非標的病変」は、節外臓器部位ごとに「あり」/「なし」のみ評価し、記録する。標的病変に選択されなかった肝または腎の結節性腫瘍は節外性非標的病変とする。

(4) 肝腫大・脾腫・腎腫大の有無と評価

リンパ腫の浸潤によると思われる肝腫大、脾腫、腎腫大の有無(あり/なし)を判定する。CT画像上の肝腫大、脾腫、腎腫大の有無と、触知可能/触知不能の別を区別して記録する。

(5) 骨髄浸潤の評価

骨髄穿刺もしくは骨髄生検による、骨髄浸潤の有無は以下のいずれかに分類する。

- ・ 陽性(positive) : 明らかな異型細胞浸潤、構築異常などの悪性所見あり。
- ・ 不確定(indeterminate) : 異型細胞浸潤や構築異常を伴わないリンパ球集簇の増加。
- ・ 陰性(negative) : リンパ球集簇がないか、あってもごく少数。

11.1.4. 病変ごとの効果判定

(1) 標的病変の判定

標的病変はSPD(二方向積和; Sum of the Products of the Greatest Diameters)の縮小率及び増大率を以下の式にて算出する。

$$\text{SPDの縮小率(\%)} = \frac{\text{治療前のSPD} - \text{評価時のSPD}}{\text{治療前のSPD}} \times 100\%$$

$$\text{SPDの増大率(\%)} = \frac{\text{評価時のSPD} - \text{最小のSPD}}{\text{最小のSPD}} \times 100\%$$

(2) 節性非標的病変の判定

すべての節性非標的病変の評価に基づき、以下のいずれかに分類する。

- 正常 : いずれのリンパ節領域にも「腫大リンパ節 (長径 > 1.5 cm)」がない。
- 非増大 : ひとつ以上の腫大リンパ節があり、かつそれ以前の画像評価に比して明らかに増大した腫大リンパ節がない。「明らかな増大」は長径で 50 %以上の増大を目安とするが、画像上の計測は必須とはしない。
- 増大 : それ以前の画像評価に比して明らかに増大した腫大リンパ節がある。「明らかな増大」は長径で 50 %以上の増大を目安とするが、画像上の計測は必須とはしない。
- 評価不能 : 評価が出来ないリンパ節領域がある。

(3) 節外性非標的病変の判定

すべての節外性非標的病変の評価に基づき、以下のいずれかに分類する。

- 消失 : 画像上、節外性非標的病変がすべて消失、またはベースライン評価時から節外性非標的病変が存在しない。
- 非増大 : ひとつ以上の節外性非標的病変があり、かつ明らかに増大した節外性非標的病変がない。「明らかな増大」は長径で 50 %以上の増大を目安とするが、画像上の計測は必須とはしない。
- 増大 : 明らかに増大した節外性非標的病変がある。「明らかな増大」は長径で 50 %以上の増大を目安とするが、画像上の計測は必須とはしない。
- 評価不能 : 評価が出来ない節外性非標的病変がある。

(4) 肝腫大・脾腫・腎腫大の判定

肝、脾、腎の評価に基づき、以下のいずれかに分類する。

- 消失 : 肝腫大・脾腫・腎腫大がいずれも消失 (画像上消失し、かつ触知しない)、またはベースライン評価時から肝腫大・脾腫・腎腫大がない。
- 非増大 : 肝腫大・脾腫・腎腫大のいずれかが残存しているが、明らかな増悪はない。
- 増悪 : 肝腫大・脾腫・腎腫大のいずれかがそれ以前の評価に比して明らかに増悪。
- 評価不能 : 肝腫大・脾腫・腎腫大のいずれかの評価ができない。

(5) 骨髄浸潤の判定

治療開始後の効果判定時の骨髄穿刺もしくは骨髄生検による骨髄浸潤の有無の評価は、ベースラインで「陽性」または「不確定」であった症例に対して行う。判定の区分はベースライン評価と同じ、「陽性」「不

確定」「陰性」を用いる。また末梢血液中にリンパ腫細胞と思われる異常細胞の出現が見られた時にも必ず評価する。

(6) 新病変出現の判定

ベースライン評価時に存在しなかった病変が出現した場合「新病変出現」とする。

11.1.5. 総合効果

完全奏効割合と奏効割合の算出に用いる総合効果は以下のとおりとする。プロトコル治療完了例ではプロトコル治療終了後の最終効果判定での効果を用い総合判定とする。増悪または原病による死亡以外のプロトコル治療中止例では、中止後初めての効果判定までの効果判定の中の最良効果を用いる。中止後の効果判定が行えなかった場合は、研究事務局へ相談することとする。増悪または原病による死亡によるプロトコル治療中止例の総合効果はPD(CR、CRu 後であればRD)とする。

11.1.6. 総合効果の判定基準

総合効果は、以下の(1)–(6)の評価項目を行い、その組み合わせから下表に従って判定する。

- (1) 標的病変のSPDの判定
- (2) 節性非標的病変の判定
- (3) 節外性非標的病変の判定
- (4) 肝腫大、脾腫、腎腫大の判定
- (5) 骨髄浸潤の判定
- (6) 新病変出現の判定

総合効果	(1)標的病変のSPD	非標的病変		(4)肝腫大/脾腫/腎腫大	(5)骨髄浸潤	(6)新病変
		(2)節	3)節外性			
CR	75 %以上縮小	正常	消失	消失	陰性	なし
CRu	75 %以上縮小	正常	消失	消失	不確定	なし
PR	75 %以上縮小	正常	消失	消失	陽性	なし
	50 %以上縮小	正常 or 非増	消失 or 非増	消失 or 非増大	問わない (未検可)	なし
SD	50 %未満の縮小かつ	正常 or 非増	消失 or 非増	消失 or 非増大	問わない (未検可)	なし
PD	50 %以上の増大	増大	増大	増悪	陰性化後の陽性	あり

(JCOG-LSG リンパ腫・骨髄腫臨床研究マニュアル第一版より)

- ・ 評価項目(1)-(6)の一つ以上がPD区分に該当すればPDとする。
- ・ 総合効果がCR 又は CRu と判定された後に PD と判定された場合は RD(再発; Relapsed Disease)とする。

- ・ 評価項目(1)-(6)の一つ以上が評価不能であれば総合効果は NE (測定不能: not evaluable)とする。

上記の表を総合効果毎に文章として表現すると次のようになる。

完全奏効(Complete Response;CR)

以下のすべてを満たす。

- (1) 標的病変のSPDがベースラインに比して75 %以上減少。
- (2) 節性非標的病変がすべて正常。
- (3) 節外性非標的病変がすべて消失。
- (4) 肝腫大、脾腫、腎腫大がない。
- (5) ベースライン評価で骨髄浸潤が陽性又は不確定であった場合、骨髄浸潤が陰性。ベースライン評価で骨髄浸潤が陰性であった場合、骨髄検査は必須ではないため「陰性」扱いとする。
- (6) 新病変出現がない。

不確定完全奏効(Complete Response/unconfirmed;CRu)

ベースライン評価で骨髄浸潤が陽性又は不確定であり、かつ以下のすべてを満たす。

- (1) 標的病変のSPDがベースラインに比して75 %以上減少。
- (2) 節性非標的病変がすべて正常。
- (3) 節外性非標的病変がすべて消失。
- (4) 肝腫大、脾腫、腎腫大がない。
- (5) 骨髄浸潤が不確定。
- (6) 新病変出現がない。

部分奏効(Partial Response;PR)

上記 CRu 基準の(6) 以外のすべてを満たし、かつベースライン評価で骨髄浸潤が陽性または不確定であった場合は効果判定時の骨髄浸潤が陽性。または以下のすべてを満たす。

- (1) 標的病変のSPDがベースラインに比して50 %以上減少(縮小)。
- (2) 節性非標的病変がすべて正常または非増大(増大がない)。
- (3) 節外性非標的病変がすべて消失または非増大(増大がない)。
- (4) 肝腫大、脾腫、腎腫大がいずれも消失又は非増悪(増悪がない)。
- (5) 骨髄浸潤は問わない。未検でも可。
- (6) 新病変の出現がない。

安定(Stable Disease;SD)

PR 未満の効果があるが、PD ではない。

増悪(Progression Disease;PD)/ 再発(Relapsed Disease;RD)

CR、CRu のいずれかと判定されていない症例で以下のいずれかを満たす場合は進行(PD)、CR もしくは CRu の判定が得られた後に以下のいずれかを満たす場合は再発(RD)とする。

- (1) 標的病変のSPDが最小のSPDから50 %以上増大。
- (2) 節性非標的病変が明らかに増大(目安は長径の50 %以上の増大)または再出

現。

- (3) 節外性非標的病変が明らかに増大（目安は長径の50 %以上の増大）または再出現。
- (4) 肝腫大、脾腫、腎腫大の明らかな増悪又は再出現。
- (5) 陰性化していた骨髄浸潤の陽性化。
- (6) 新病変の出現。

11.1.7. 総合効果の判定基準 (revised criteria 2007)

治療終了時に PET-CT にて効果判定を行う。PET-CT にて病変が消失していた場合は PET-CR として評価する。消失していない場合は PET-non CR と評価する。

12. 統計的事項

12.1. 主たる解析

本試験では、AIDS 関連 BL に対する R-dmCODOX-M/IVAC 療法が十分な有効性と許容できる範囲の有害事象（治療関連毒性および治療関連死）を有しているか検証する。

Primary endpoint である2年 PFS は、Kaplan-Meier 法を用いて推定し、95 % 信頼区間は Greenwood の公式を用いて算出する。解析対象は全ての登録症例のうち、事後不適格症例・重複登録・誤登録例、およびプロトコル作成委員会 / モニタリング検討委員会の検討により解析対象外とされた症例を除く全例とする。ただし後者については、解析対象外とした理由を明示するものとする。主たる解析は最終解析時に行う。

12.2. 予定登録数・登録期間・追跡期間

必要症例数は SWOG の推奨する 1 アーム試験の生存に対する方法を適用した。本試験の登録期間を5年間とし、その間継続的に症例登録がなされるものと仮定し、最終登録期間から2年間の追跡期間をおくものとする。この条件下で、本試験のプライマリーエンドポイントである2年無増悪生存率に対する帰無仮説 $p_0=40\%$ 、対立仮説: $p_a=64\%$ とし、これを エラー0.05、 エラー0.20 にて検出するために必要な症例数は21例となる。年間5例近くの登録が見込まれるが、非同意や不適格による除外例の発生を15%程度と見積もり、必要症例数を25例とする。総試験期間は最終登録例の追跡が見込める2年後と想定し、総試験期間を7年と設定した。「2.5.3. 患者集積見込み」より、参加5施設で1施設あたり年間1-2例程度の登録が可能と考えられるため、5年間の登録で23例は集積可能と考えられる。

なお、帰無仮説上の2年無増悪生存率40%については、AIDS-BL に対する less intensive chemotherapy の2年無増悪生存率を参考に設定した[2]。対立仮説上の2年無増悪生存率64%については、Meadらが AIDS-BL を含む BL 患者に対して行われた dmCODOX-M/IVAC の臨床試験の結果に基づいた[4]。

12.3. Secondary endpoints の解析

試験の主たる解析結果を補足する考察を行う目的で secondary endpoints の解析を行う。

12.3.1. 安全性の secondary endpoints の解析

Secondary endpoints のうち、安全性のエンドポイントは有害事象発生割合であり、定義された有害事象ならびに重篤な有害事象の発生率の点推定値とその二項分布に基づく 95 %信頼区間を求める。

12.3.2. 有効性の secondary endpoints の解析

Secondary endpoints のうち、有効性のエンドポイントは、完全奏効率及び奏効率、全体及びリスク別の 2 年 OS、リスク別の 2 年 PFS の評価であり、これらは最終解析においてのみ解析する。

12.4. エンドポイントの設定根拠

悪性リンパ腫の治療法の検討において最も重要な評価項目は OS である。BL においては 2 年後の再発が極めて少ないことが知られており、2 年 PFS は OS の代替エンドポイントとし得ると考えられる。2 年 PFS が期待値を超え、安全性が確認できれば、当治療法は有望な治療法として選択できると考えられる。そのため本試験の Primary endpoint は全体の 2 年 PFS とした。Secondary endpoints は奏効率、完全奏効率、全体及びリスク別 2 年 OS、リスク別 2 年 PFS、有害事象発生割合として、本治療の有効性と安全性が共に評価できるように設定した。

12.5. 解析対象集団の定義

定期モニタリング及び最終解析で用いる解析対象集団について以下のように定義する。

最終解析における有効性の endpoint の解析には「全適格例」を用い、安全性（毒性・有害事象）の解析には「全治療例」を用いる。但し、定期モニタリングの集計においては、不適格の判定、プロトコル治療実施の有無についての情報の確実性に欠けるため、全登録例を用いる。

12.5.1. 全登録例

「6.1. 登録の手順」に従って登録された患者のうち、重複登録や誤登録を除いた集団を「全登録例」とする。

12.5.2. 全適格例

全登録例から、プロトコル作成委員会/モニタリング検討委員会での検討によって決定された「不適格例」を除く集団を「全適格例」とする。担当医・施設研究責任者・研究事務局のみの判断による「不適格例」は不適格例としない。プロトコル作成委員会/モニタリング検討委員会による「不適格例」の決定に際しては、最終解析においてはプロトコル作成委員会/モニタリング検討委員会委員長の

承諾を要するが、定期モニタリング、最終解析レポート提出以前に学会発表を行う際の解析においては、データセンターが研究事務局の了解の上で、「全適格例」に研究事務局判定による「不適格例」を含めない”とすることができる。

12.5.3. 中央病理診断適格例

全適格例のうち、中央病理診断による不適格例を除いた集団を、中央病理診断適格例とする。

12.5.4. 全治療例

全登録例のうち、プロトコール治療の一部または全部が施行された全症例を「治療例」とする。

12.6. エンドポイントの定義

12.6.1. 無増悪生存率 (PFS)

全適格例を対象とする。治療開始日を起算日とし、安定・増悪・再発 (SD/PD/RD)と判断された日もしくはあらゆる原因による死亡日のうち早い方までの期間を無増悪生存期間とする。増悪 progressionは画像上のSD(安定)またはPD(進行)、画像診断で確認できない症状の安定または進行(臨床的SD/PD)の両者を含む。安定または増悪と判断されていない生存例では安定/増悪がないことが確認された最終日(最終無増悪生存確認日)をもって打ち切りとする。毒性や患者拒否等の理由による治療の中止例で、後治療として他の治療が加えられた場合も、イベントと打ち切りは同様に扱う。すなわち治療中止日や後治療開始日で打ちきりとしない。

増悪の診断が画像診断による場合、「画像上疑い」の検査日ではなく、後日「確診」が得られた検査日をもってイベントとする。再発の確定診断が生検病理診断による場合、臨床上再発と診断し得た場合は臨床診断日を、臨床上再発と診断し得ず生検病理診断によって再発と診断した場合は生検施行日をもってイベントとする。

無増悪生存率の算出にはKaplan-Meier法を用い、90%信頼区間の算出にはGreenwoodの公式を用いる。

12.6.2. 奏効率 Overall response rate (ORR)

全適格例数を分母とし、「11.1.5. 総合効果」「11.1.6. 総合効果の判定基準」が「CR例数 + CRu例数 + PR例数」を分子とする割合を奏効率(Overall response rate)とし、割合と二項分布に基づく正確な95%信頼区間を求める。

12.6.3. 完全奏効率 (Complete response rate, CR rate)

全適格例数を分母とし、「11.1.5. 総合効果」「11.1.6. 総合効果の判定基準」において「CR例数 + CRu例数」を分子とする割合を完全奏効率(Complete response rate)とし、割合と二項分布に基づく正確な95%信頼区間を求める。

12.6.4. 生存率 Overall survival rate (OS)

治療開始日を起算日とし、あらゆる原因による死亡日までの期間を全生存期間とする。生存例では最終生存確認日をもって打ち切りとする。追跡不能例では追跡不能となる以前で生存が確認されていた最終日をもって打ち切りとする。生存率の算出には Kaplan-Meier 法を用い、90 %信頼区間の算出には Greenwood の公式を用いる。

12.6.5. 有害事象発生割合

適格、不適格を問わずプロトコル治療の一部以上が施行された患者数を分母とし、試験中に記録される全有害事象について試験中に記録される全有害事象について頻度と割合を群別に要約する。

12.6.6. 日和見疾患の発生割合

「12.5.4. 全治療例」に記載の全治療例を分母として、プロトコル治療中および観察期間中(追跡期間終了まで)に、以下のエイズ関連日和見疾患のいずれかひとつ以上、および疾患ごとに、観察された症例を分子とする割合を求める。日和見疾患の診断は、以下の記載を参考に、各施設の判断に従う。

<エイズ関連日和見疾患>

カンジダ症(食道、気管、気管支、肺)

クリプトコッカス症

コクシジオイデス症

ヒストプラズマ症

ニューモシスチス肺炎

トキソプラズマ脳症

クリプトスポリジウム症

イソスポラ症

化膿性細菌感染症

* 化膿性細菌感染症は、好中球減少を伴う感染を除き、2 つ以上多発あるいは繰り返しておこったもの(敗血症・肺炎・髄膜炎・骨関節炎・中耳、皮膚粘膜以外の部位や深在臓器の潰瘍)

サルモネラ菌血症

* サルモネラ菌血症は、チフス菌によるものを除く

反復性肺炎

* 反復性肺炎は、好中球減少を伴う感染を除く

活動性結核

非定型抗酸菌症

サイトメガロウイルス感染症

* サイトメガロウイルス感染症は、治療が必要なものに限る

単純ヘルペス感染症(粘膜や皮膚の潰瘍病変の場合、1か月以上持続するもの)

進行性多巣性白質脳症

カポジ肉腫

浸潤性子宮頸癌
 HIV 脳症
 HIV 消耗症候群
 赤痢アメーバ症
 帯状疱疹
 梅毒

* 梅毒は治療が必要なものに限る

慢性 B 型肝炎急性増悪

12.7. 試験の早期中止基準

個々の症例に対する治療中止基準は、「7.5.2. プロトコール治療中止の基準」に記した。

もともと免疫不全の状態の BL を対象としており、原疾患の増悪・再発に加えて、他の日和見疾患の併発などによる死亡例や化学療法に伴う治療関連死の発現が予測される。本試験治療の適用による治療中の死亡率は過去の知見より 10 % 程度までなら許容できると考えられる。そこで試験治療開始後 30 日以内の死亡が 10 % までであれば許容できると考えられる。そこで以下の基準をもって本試験全体の安全性を担保するための逐次的中断、中止を考慮することとした。

・本試験の対象患者については、試験治療期間中(試験薬投与終了後 30 日以内)の死亡を逐一データセンターへ報告し、以下の場合には患者登録を一旦中止して、後述する効果安全性評価委員会に試験継続について諮問する。

・全登録例のうち治療が開始された評価可能な全例を対象として、死亡の発生頻度の二項分布に基づく信頼区間の下限が 10 % 以上となった場合。

評価可能な累積症例数	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
30 日以内の死亡患者数	3	3	3	3	4	4	4	4	4	5	5	5	5	5	5	6	6

評価可能な累積症例数	2	2	2	2	2	2	2
	0	1	2	3	4	5	6
30 日以内の死亡患者数	6	6	6	6	7	7	7

12.8. 最終解析

試験の特性と、その為の迅速な結果の公表が要求される社会的事情を鑑み、最終解析は、本試験の試験治療対象全症例について、Primary endpoint の為の追跡期間 2 年が経過した段階で、最終調査によりデータを確定し、Primary endpoint と全ての Secondary endpoints に関して行う。ここで得られた試験結果は公表の際に用いることが出来ることとする。

本試験の主要な目的は本試験治療が十分な有効性と安全性を有するかどうか

かを評価し、第 III 相試験以降の開発を進めることが適切な有望な治療法であるかを判断するために、試験治療に基づく 2 年 PFS が、英国における非 HIV 患者の BL 治療成績を上回るかどうかを確認する。この仮説に関する主要な解析では、全体の 2 年 PFS の 95 % 信頼区間を Greenwood の近似公式を用いて算出し、その下限が閾値 2 年 PFS (25 %) を上回った場合、仮説が証明されたと判断する。また、本試験の Secondary endpoints が、これを補足するデータとなり得るかを確認する。

最終解析、及び最終追加解析結果は統計解析担当者がデータセンターと共に「最終解析/最終追加解析レポート」としてまとめ、研究代表者に提出する。研究代表者はプロトコル作成委員会/モニタリング検討委員会と共に最終解析/最終追加解析レポートの内容を総括し、試験全体の結論、問題点、結果の解釈と考察、今後の方針等を主として臨床的観点からまとめた「総括報告書」を作成し、試験終了とする。

13. 倫理的事項 13.1. 患者の保護

本試験に関係する全ての研究者はヘルシンキ宣言(2008 年 10 月 ソウル総会で修正、日本医師会：http://www.med.or.jp/wma/helsinki08_j.html)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。

13.2. インフォームドコンセント

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。

1. 「臨床試験」について
 - 本試験が一般診療ではなく臨床試験であること。
2. この臨床試験の参加対象となる患者さんの病状と治療について
 - 本試験の対象患者の病名や推測される予後について。
 - 本試験により期待される抗腫瘍効果、長期生存など。
3. 本試験の目的・意義について
 - 意義、登録数、必要性、目的など。
4. 本試験治療について
 - 薬品名、投与方法、投与量、プロトコル治療全体の期間など。
5. 検査について
6. 病理レビュー目的のための標本保存について
 - 病理所見のレビューのために病理診断に用いた標本の未染色プレパラート 15 枚を保管することについて
7. 予期される有害事象、合併症、後遺症とその対処法について
 - 合併症、後遺症、治療関連死を含む予期される有害事象の程度と頻度、及

びそれらが生じた際の対処法について。副作用を防ぐための万全の予防策はとるものの、致命的な合併症を完全に防ぐことはできないこと。

8. 臨床試験における治療の中止について
9. 本試験に参加されない場合の治療について

現在の一般的治療法(緩和医療も含む)や標準治療法の内容、効果、毒性等。
代替治療を選択した場合の利益と不利益。
10. 本試験に参加することで得られる利益と不利益について

本試験に参加することによって享受できると思われる利益と被る可能性のある不利益。
11. この臨床試験への参加について

本試験参加に先立っての同意拒否が自由であることや、いったん同意した後の同意の撤回も自由であり、それにより不当な診療上の不利益を受けないこと。
12. 費用について

治療にかかる費用は原則として保険制度でまかなわれること。
13. 健康被害の補償

健康被害が生じた場合の補償は一般診療での対処に準ずることなど、一般診療と同様であることの説明。
14. この臨床試験の資金源について
15. 利益相反について

本試験は医師主導で行う臨床試験であり、特定の組織・企業等との利益相反はないこと。
16. この臨床試験の倫理審査について
17. 人権保護ならびにプライバシー保護について

人権が保護されること。
患者氏名や住所、連絡先などの強固な個人情報はいないこと。
研究成果の公表の際には、個人情報が保護されること。
18. データの二次利用について

個人識別情報とリンクしない形でデータを二次利用する(メタアナリシスなど)可能性があること。
19. 質問の自由

担当医師および研究責任者、試験の研究事務局の連絡先を文書で知らせ、試験や治療内容について自由に質問できることを説明する。
研究の独創性の確保に支障がない範囲で当該臨床研究計画や当該臨床研究方法についての資料を入手または閲覧することができること。

説明を行った翌日以降、患者が試験の内容をよく理解したことを確認した上で、試験への参加について依頼する。患者本人が試験参加に同意した場合、添付の同意書または施設で定められた書式の本試験の同意書を用い、説明をした医師名、説明を受け同意した患者名、同意を得た日付を記載し、医師、患者が署名する。ただし、自署が不可能な

場合に限り、代諾者による同意も可能とする。患者の同意書はそれぞれ専用のものを使用する。

同意文書は 2 部コピーし、1 部は患者本人に手渡し、1 部は施設担当者が保管する。原本はカルテに保管する。

13.3. プライバシーの保護と患者識別

個人のプライバシーは最大限に尊重され、患者個人名や住所などの個人を特定できる情報が外部に移動することはない。

施設内における患者識別はカルテ番号を用いるが、監査およびモニタリング等の目的で外部へデータを持ち出す際には試験登録番号など連結可能な方法で患者識別を行う。

学会報告、論文発表など外部へのデータ公表にあたっては、患者個人が特定される情報が必ず除外されることを確認する。

13.4. Ptosh オンライン登録システムのセキュリティ

登録に使用するPtoshオンライン登録システムは、以下の方法でセキュリティが確保されている。

1) ネットワークセキュリティ

- ・毎日マシウイルスチェックとシステム動作確認を行っている。
- ・毎日データのフルバックアップを行っている。
- ・OSのアップデートとセキュリティのパッチ当ては必要に応じて迅速に行われる。

2) システムセキュリティ

- ・データ通信内容はSecure Socket Layer (SSL) 方式による暗号化で保護されている。
- ・全てのデータがサーバで保管され、ユーザーのパーソナルコンピュータにデータを残さない。したがって、登録用のパーソナルコンピュータを専用化する必要はない。
- ・システム利用にはユーザー認証(ユーザーIDとパスワード)が必要である。
- ・一定時間が経過すると自動的にログアウトされる。

3) データ変更履歴

- ・1度保存されたデータが修正・変更された場合、変更者、変更日時、変更内容はデータ変更履歴として保存される。

13.5. プロトコルの遵守

本試験に参加する研究者は、患者の安全と人権を損なわない限りにおいて本試験実施計画書を遵守する。

13.6. 施設の倫理審査委員会の承認

本試験の実施に際しては、本研究実施計画書および患者への説明文書が施設内の倫理審査委員会または IRB (機関審査委員会: Institutional Review Board) で承認されなければならない。

13.7. プロトコールの内容変更について

13.7.1. プロトコールの内容変更の区分

研究代表者の施設の倫理審査委員会承認後に、モニタリング委員がプロトコール内容を変更したい場合には、研究代表者は変更内容の実行に先だって「プロトコール改訂申請」を効果安全性評価委員会に提出し、承認を得なければならない。

プロトコール内容の変更は、改正、改訂、修正・補足の3種類に分けて取り扱う。改正・改訂の区別は効果安全性評価委員会が行うため、これについての研究者の委員会審査申請はすべて「改訂申請」でよい。プロトコールの修正・補足に関しては、効果安全性評価委員会への審査申請は不要であるが、報告を要するものとする(書式は問わない)。改正、改訂、修正・補足は以下の定義に従う。

1) 改正 (Amendment)

試験に参加する患者の危険(risk)を増大させる可能性のある、または試験の Primary endpoint に関連するプロトコールの部分的変更。研究代表者の承認、効果安全性評価委員会および各施設 IRB の審査承認を要する。
カバーページに効果安全性評価委員の承認日を記載する。

2) 改訂 (Revision)

試験に参加する患者の危険を増大させる可能性がなく、かつ試験の primary endpoint にも関連しないプロトコールの変更。
研究代表者と効果安全性評価委員の承認を要する。
各施設の倫理審査委員会の審査承認については各施設の取り決めに従う。
カバーページに効果安全性評価委員の承認日を記載する。

3) 修正・補足 (Memorandum)

プロトコール内容の変更ではなく、文面の解釈上のバラツキを減らしたり、特に注意を喚起する等の目的で、研究代表者/研究事務局から試験の関係者に配布するプロトコールの補足説明。書式は問わない。
申請不要。研究代表者の承認と効果・安全性評価委員会への報告を要する。
カバーページへの記載不要。

13.7.2. プロトコール改正/改訂時の施設倫理審査委員会承認

試験中に効果安全性評価委員会の承認を得て本研究実施計画書または患者への説明文書の改正がなされた場合は、改正された研究実施計画書および説明文書が各施設の倫理審査委員会で承認されなければならない。

内容変更が改正ではなく改訂の場合に、各施設の倫理審査委員会の審査承認を要するか否かは各施設の取り決めに従う。

改正に対する倫理審査委員会承認が得られた場合、各施設の研究責任医師は倫理審査委員会の承認文書のコピーをデータセンターへ送付する。倫理審査委員会承認文書原本は施設研究責任医師が保管、コピーはデータセンターが保管す

る。

13.8. 健康被害に関する補償

本研究は、現在までの医学的知見と被験者の疾患の状態を鑑み、被験者にとって有用な治療法であると判断されて実施される。現時点ではこの治療法は確立されていないことから、本研究に関連した死亡を含む健康被害はやむをえず発生することが予測される。

通常、健康被害に対する治療費などの補償金は医薬品副作用被害救済制度に基づいて支払われるが、抗癌剤、免疫抑制剤などの薬剤は、適応内・適応外の如何に関わらず当該制度対象外医薬品のため、本試験に起因した健康被害に対する補償金は支払われない。

そのため、各実施医療機関における担当医師は、本試験に起因する健康被害による賠償責任が生じた場合の履行措置として、医師賠償責任保険に加入する。

14. モニタリング

14.1. 定期モニタリングの定義

試験が安全にかつプロトコルに従って遂行されているか、正確なデータが収集されているかを確認する目的で、全登録例を対象として、原則として年2回定期モニタリングが行われる。

モニタリングはデータセンターに収集された症例報告書 (Case Report Form; CRF) に記載されたデータに基づいて行われる中央モニタリング (central monitoring または in-house monitoring) を原則とする。

14.2. 定期モニタリングの手順

データセンターは、年2回の定期モニタリングレポート作成に先駆け、追跡調査を行い定期モニタリングレポートとしてまとめ、研究代表者を介してモニタリング委員会へ提出する。研究代表者は、定期モニタリングレポートの内容について、モニタリング委員会の見解及び今後の対応 (登録中止、登録期間の延長、試験中止・続行などに対する判断を含む) を集約した研究グループの意見書を作成し、定期モニタリングレポートと併せて効果安全性評価委員会に提出する。効果安全性評価委員会での審議を経て作成された審査結果は、その後研究代表者へ返却され、モニタリング委員会で確認した後、必要な対応が施される。

14.3. 定期モニタリングの項目

- (1) 集積状況 : 登録数 (全施設および施設別の累積)
- (2) 治療前背景因子
- (3) 登録適格性 : 全登録例の内訳 (適格・不適格の症例数/不適格理由/施設)
- (4) 症例別進捗状況 : 試験治療中・中止・完了の別、中止理由/施設
- (5) 安全性 : 重篤な有害事象の事象名・重症度・関連性・詳細/施設
- (6) 実施計画書遵守状況 : 逸脱症例/施設 (モニタリング委員会が事前に設定した)

許容範囲を超えるもの)

(7) その他: 臨床研究の進捗や安全性に関する問題点

14.4. 逸脱・違反の定義

実施計画書で規定した試験治療法及び検査・評価方法に従わない症例が生じた場合、実施計画書からの「逸脱例」と定義する。この中で特に、臨床試験の結果に重大な影響を及ぼす可能性がある（科学性の欠如）、あるいは患者への危険性がある（安全性・倫理性の欠如）と判断されるような「逸脱例」を、「違反例」と定義する。

14.5. 逸脱・違反例発生時の対応

研究代表者よりモニタリング委員会へ、逸脱例の一覧と逸脱内容の詳細が報告される。モニタリング委員会にて、個々の逸脱例の詳細について内容を検討し、その後の試験治療継続の可否が妥当であるか検討する。前述した違反に該当すると判断した場合は、モニタリング委員会より施設にその旨連絡される。このモニタリング委員会からの指示を受け、施設は当該違反症例の試験中止届、及びそれ以前の臨床情報をまとめた症例報告書を速やかに提出するなど、必要な手続きを行う。

【プロトコル逸脱の許容範囲の判断の目安】

1) 違反 violation

原則として以下の複数項目に該当するプロトコル規定からの逸脱を「違反」とする。

- (1) 試験のエンドポイントの評価に影響を及ぼす
- (2) 担当医師/施設に原因がある
- (3) 故意または系統的
- (4) 危険または逸脱の程度が著しい
- (5) 臨床的に不適切である

「違反」は論文公表する際に原則として個々の違反の内容を記載する。

2) 逸脱 deviation

- 1) の違反にも、3) の許容範囲にも該当しない逸脱

特定の逸脱が多く見られた場合は論文公表の際に記載することが望ましい。

3) 許容範囲 acceptable deviation

14.6. 有害事象の許容範囲

予期される grade3 以内の治療関連毒性は許容範囲とする。

通常、非 HIV 関連悪性リンパ腫に対する化学療法関連死亡が 10 %前後であり、本来 HIV 関連悪性リンパ腫の予後が極めて不良であることを考慮して、10 %を超えない範囲での治療関連死亡は許容されるとした。

14.7. 記録等の保管

患者の同意に関する記録、症例記録作成のための基礎データ（検査データ等）、倫理審査委員会の記録、医療機関において作成された記録文書については、研究事務局責任者が適切に保管する。

試験実施計画書、試験総括報告書等については研究事務局責任者が、適切に保管する。保管期間は、試験の中止若しくは終了の後 3 年を経過した日まで適切に保存しなければならない。

15. 特記事項 15.1. 病理診断の中央判定（病理中央診断）

生検で得られたリンパ腫標本に対して全例病理中央診断を行う。病理中央診断用に登録症例毎に未染標本 15 枚と病理診断票（別紙、試験開始時に送付）を指定された時期に以下に記載の病理中央診断研究事務局に送付する。

未染標本と病理診断票の送付先

研究事務局：永井宏和

名古屋医療センター 臨床研究センター

〒460-0001 名古屋市中区三の丸 4-1-1

TEL:052-951-1111

E-mail:nagaih@nnh.hosp.go.jp

病理中央診断は、病理判定委員に依頼する。

16. 研究組織 16.1. 研究代表者

永井宏和 独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター 臨床研究センター

16.2. 研究事務局

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

16.3. プロトコール作成委員

味澤 篤 がん・感染症センター 都立駒込病院 感染症科
 上平朝子 独立行政法人国立病院機構大阪医療センター 感染症内科
 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
 永井宏和 独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター 臨床研究センター
 萩原将太郎 独立行政法人国立国際医療研究センター病院 血液内科

16.4. 病理判定委員

大田泰徳 東京大学医科学研究所附属病院 病理部
比島恒和 都立駒込病院 病理科

16.5. 病理診断に関するレビューシステム

患者の同意のもと、病理診断に用いた標本の未染色プレパラート 15 枚は、「15.1. 病理診断の中央判定(病理中央診断)」に記載箇所へ送付され、そこで保管される。登録期間終了後、全登録例を対象に、その未染色プレパラートを用いて、病理判定委員による病理所見のレビューを行う。

16.6. 効果安全性評価委員

照井康仁 癌研究会有明病院 癌化学療法センター
鶴見 寿 岐阜大学大学院医学系研究科 第一内科

ver.2.0 16.7. 共同研究者および参加施設

遠藤知之 北海道大学 血液内科
伊藤俊広 独立行政法人国立病院機構仙台医療センター 感染症内科
味澤 篤 がん・感染症センター都立駒込病院 感染症科
四本美保子 東京医科大学 臨床検査医学科
田沼順子 独立行政法人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
萩原将太郎 独立行政法人国立国際医療研究センター病院 血液内科
仲里朝周 横浜市立市民病院 血液内科
上平朝子 独立行政法人国立病院機構大阪医療センター 感染症内科
南 留美 独立行政法人国立病院機構九州医療センター 免疫感染症科
宮川寿一 熊本大学医学部附属病院 感染免疫診療部

ver.2.0 16.8. モニタリング検討委員

上平朝子 独立行政法人国立病院機構大阪医療センター 感染症内科
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
永井宏和 独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター 臨床研
究センター
萩原将太郎 独立行政法人国立国際医療研究センター病院 血液内科

16.9. データセンター

名古屋医療センター 臨床研究センター
NHO 臨床研究事業部 データセンター
OSCR データセンター
TEL: 052-951-1111

FAX: 052-972-7740

16.10. 統計解析担当者

齋藤 明子

独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター
臨床試験研究部 臨床疫学研究室

16.11. Ptosh オンラインシステム作成(Ptosh:Patient Data Organizing System)

特定非営利活動法人 臨床研究支援機構(NPO-OSCR)

〒466-0826 名古屋市昭和区滝川町 26 番 1 号 B 棟 711 号

国立病院機構 名古屋医療センター 臨床研究センター

〒460-0001 名古屋市中区三の丸 4-1-1

16.12. 研究資金の拠出先

本研究は、岡田誠治が主任研究者を務める厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業「HAART 時代の長期予後を脅かす治療抵抗性エイズリンパ腫に対する多面的治療戦略開発に関する研究」班の援助を得て行う。

16.13. 利益相反

本試験に関して開示すべき利益相反はない。

17. 研究結果の発表

る。

研究結果は、国内外の学会また学術雑誌にて論文発表を行う。

主たる公表論文は最終解析終了後に英文あるいは和文誌に投稿す

18. 参考文献

1. Spina M, Simonelli C, Talamini R, Tirelli U. Patients with HIV with Burkitt's lymphoma have a worse outcome than those with diffuse large-cell lymphoma also in the highly active antiretroviral therapy era. *J Clin Oncol* 2005,**23**:8132-8133; author reply 8133-8134.
2. Lim ST, Karim R, Nathwani BN, Tulpule A, Espina B, Levine AM. AIDS-related Burkitt's lymphoma versus diffuse large-cell lymphoma in the pre-highly active antiretroviral therapy (HAART) and HAART eras: significant differences in survival with standard chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005,**23**:4430-4438.
3. Wang ES, Straus DJ, Teruya-Feldstein J, Qin J, Portlock C, Moskowitz C, *et al.* Intensive chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, high-dose methotrexate/ifosfamide, etoposide, and high-dose cytarabine (CODOX-M/IVAC) for human immunodeficiency virus-associated Burkitt lymphoma. *Cancer* 2003,**98**:1196-1205.

4. Mead GM, Barrans SL, Qian W, Walewski J, Radford JA, Wolf M, *et al.* A prospective clinicopathologic study of dose-modified CODOX-M/IVAC in patients with sporadic Burkitt lymphoma defined using cytogenetic and immunophenotypic criteria (MRC/NCRI LY10 trial). *Blood* 2008,**112**:2248-2260.
5. Cortes J, Thomas D, Rios A, Koller C, O'Brien S, Jeha S, *et al.* Hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone and highly active antiretroviral therapy for patients with acquired immunodeficiency syndrome-related Burkitt lymphoma/leukemia. *Cancer* 2002,**94**:1492-1499.
6. Thomas DA, Faderl S, O'Brien S, Bueso-Ramos C, Cortes J, Garcia-Manero G, *et al.* Chemoimmunotherapy with hyper-CVAD plus rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2006,**106**:1569-1580.
7. Mohamedbhai SG, Sibson K, Marafioti T, Kayani I, Lowry L, Goldstone AH, *et al.* Rituximab in combination with CODOX-M/IVAC: a retrospective analysis of 23 cases of non-HIV related B-cell non-Hodgkin lymphoma with proliferation index >95%. *Br J Haematol* 2011,**152**:175-181.
8. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res* 1971,**31**:1860-1861.
9. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC, *et al.* Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol* 1989,**7**:1630-1636.
10. Cairo MS, Coiffier B, Reiter A, Younes A. Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases: an expert TLS panel consensus. *Br J Haematol* 2010,**149**:578-586.
11. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fisher RI, Connors JM, *et al.* Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. *J Clin Oncol* 1999,**17**:1244.
12. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, *et al.* Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007,**25**:579-586.
13. M Bower, *et al.* British HIV association guidelines for HIV-associated malignancies 2008. *HIV Medicine*, 9;336-388.2008
14. 坪内博仁,他:免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策 肝臓 50:38-42.2009

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

研究分担者 萩原将太郎 国立国際医療研究センター血液内科 医長

研究要旨 難治性・再発性 HIV 関連悪性リンパ腫の予後は極めて不良であり、有効な治療法の開発が急がれている。我々は、自己末梢血幹細胞移植による治療法の安全性と有効性を確かめるため多施設共同臨床第 Ⅲ 相試験を継続実施している。昨年度、研究期間を 3 年間延長し症例の蓄積を進めている。現在 7 施設で IRB 承認を得ており、13 例の仮登録と 8 例の本登録を得ている。

HIV 感染者の末梢血 T リンパ球のみならず B リンパ球においても健常人のリンパ球に比して DNA メチル化パターンが変化することを示した。HIV 感染が、末梢血リンパ球の DNA メチル化に変動をきたす可能性が考えられ、HIV 関連リンパ腫の発症機序を考えるうえで重要な知見と思われた。

A. 研究目的

1 . AIDS 関連リンパ腫は、HAART 時代における日和見合併症の中で重要かつ難治性の疾患である。特に初回治療不応あるいは再発性の AIDS 関連リンパ腫は極めて予後不良であり、治療方法の確立が喫緊の課題である。国立国際医療センターにおいて 2005 年より実施した難治性再発性 AIDS 関連リンパ腫に対する自己末梢血幹細胞移植を用いた治療法のパイロット研究では 10 例中 8 例に移植を実施し、7 例で長期寛解を得ている。初回治療抵抗性および再発性 AIDS 関連リンパ腫に対するサルベージ療法の有効性安全性を検討するため、多施設共同臨床第 Ⅲ 相試験を計画した。

2 . 我々は、これまでの研究で、HIV 関連リンパ腫の DNA メチル化パターンが非 HIV リンパ腫と異なること示した。HIV 関連リンパ腫の発症機序の解明とともに早期診断への応用を模索するため、健常人リンパ球と HIV 感染者の末梢血リンパ球における DNA メチル化パターンへの影響を検討する。

B. 研究方法

1 . 難治性および再発性 HIV 関連悪性リンパ腫に対する MEAM 療法を前処置とする HAART 併用自己末梢血幹細胞移植に関する多施設共同第 Ⅲ 相臨床試験

HIV 感染に関連した日和見合併症としての悪性リンパ腫を発症した患者のうち、初回化学療法に対して難反応のもの、あるいは再発例を対象とする。本試験では、初回治療で CR または CRu に到達できなかった症例、あるいは再発の患者について仮登録を行い、移植適応を確認できた症例について本登録を行う。本試験への参加者は、仮登録の際にサルベージ療法から始まる一連の幹細胞採取、本登録後の自己末梢血幹細胞移植について十分な説明を受けて文書で同意を得た者とし、さらに本登録前に確認のために自己末梢血幹細胞移植について再度十分な説明をうけることを前提とする。難治性再発性 HIV 関連悪性リンパ腫に対して、ESHAP ± リツキシマブあるいは ICE ± リツキシマブによるサルベージ療法を 1-4 コース施行する。サルベージ療法の骨髄回復期において自己末梢血幹細胞採取術を施行し、CD34 陽性細胞 $2 \times 10^6 / \text{kg}$ 以上を採取する。サルベージ療法により部分寛解以上の治療効果が得られた症例で、HAART を併用し MEAM 療法を前処置とした自己末梢血幹細胞移植を行う。Primary endpoint は 2 年生存率。Secondary endpoints は移植後 100 日目の生存率、各治療段階での寛解率、毒性の評価、採取率、生着率、CD4 の数、HIV ウイルス量。

昨年度、研究期間を 3 年間延長したため 2018 年 3 月 31 日までとなった。

(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(2008年ソウル改訂)および臨床研究に関する倫理指針(平成20年7月31日全部改正)に従って本試験を実施する。患者登録に先立って、担当医は患者本人に施設の倫理委員会の承認が得られた説明文書により同意を得る。

2. DNAメチル化プロファイリングによる診断への応用

健常人から得た末梢血Tリンパ球およびBリンパ球とHIV感染者から得た末梢血Tリンパ球とBリンパ球におけるDNAメチル化プロファイリングを解析、比較検討する。

1) 検体収集

文書で同意を得た健常人ドナーから末梢血約60mlをヘパリン加真空管にて採血する。瀉血療法施行中のHIV感染者を対象に瀉血した廃棄血液を回収。

2) 試料調製

健常人末梢血およびHIV感染者血液よりリンパ球分画を抽出し、さらにT細胞およびB細胞分画を分離

3) DNA抽出

リンパ球DNAを抽出する。

4) メチル化DNAマイクロアレイ解析

抽出されたgenomic DNAに対してイルミナ社のマイクロアレイチップを用いてメチル化DNAマイクロアレイ解析を行う。

5) 詳細分析

マイクロアレイ解析の結果より、HIV感染による特異的メチル化パターンの変動、メチル化遺伝子群の判定解析等を行う。

(倫理面への配慮)

健常人ボランティアドナーにたいして、説明文書をもちいて説明を行い、文書による同意を得る。試料は、採取された後直ちに個人情報削除(連結可能匿名化)した上で管理する。国立感染症研究所および解析委託業者へは個人情報は送付しない。メチル化解析の結果についても完全に匿名化することにより、個人情報の漏洩を防ぐ。連結可能匿名化の対応表は個人情報管理者が厳重に管理する。本研究の成果を学会や論文において公表する場合であっても、試料提供者個人の特定につながる情報が掲載されないようにする。

C. 研究結果

1. 難治性および再発性HIV関連悪性リンパに対するMEAM療法を前処置とするHAART併用自己末梢血幹細胞移植に関する多施設共同第相臨床試験

2014年3月時点でのIRB承認施設は以下の7施設である。

国立病院機構 名古屋医療センター

国立病院機構 大阪医療センター

国立国際医療研究センター戸山病院

北海道大学病院

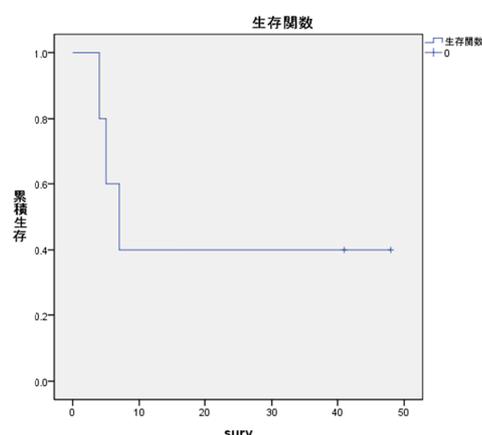
東京大学医科学研究所附属病院

国立病院機構九州医療センター

がん・感染症センター 都立駒込病院

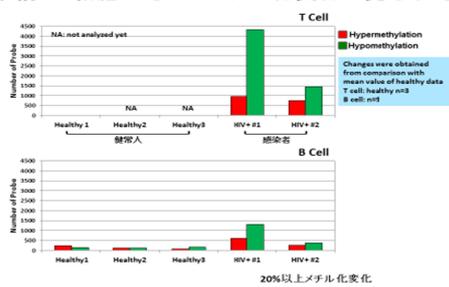
症例登録の状況は、仮登録症例13例、本登録8例である。現時点では問題となる有害事象の報告はない。これまでの症例登録数は予定を下回っており、さらなる症例の蓄積が必須である。これまでの症例を用いた中間解析を施行した。

<図・本登録8例における全生存曲線>



2. HIV関連リンパ腫におけるDNAメチル化プロファイリングの診断への応用

HIV感染者におけるTリンパ球のDNAメチル化プロファイルは健常人のTリンパ球に比べて大きく異なることが示されたと同時に、HIVが感染しないBリンパ球においてもHIV感染者では健常人Bリンパ球とDNAメチル化パターンが明確に異なることが示された。



1. 難治性・再発性 HIV 関連悪性リンパ腫

現時点での予期せぬ有害事象報告はない。

2. HIV 関連リンパ腫における DNA メチル化プロファイリング

該当なし

D. 考察

1. 難治性・再発性 HIV 関連悪性リンパ腫に対する MEAM 療法を前処置とする HAART 併用自己末梢血幹細胞移植に関する多施設共同第 相臨床試験

HIV 関連リンパ腫は、予後不良であり、再発難治例に対する有効な治療法は確立されていない。しかし、大量化学療法を用いた造血幹細胞移植療法は、大幅な予後改善の可能性はある。本研究は、我が国における HIV 関連リンパ腫の難治例、再発例に対する標準療法の確立を目指したものであり、まずは、安全性・有効性の確認が必要である。今回の中間解析では、重篤な有害事象は報告されておらず、試験の続行は妥当と考えられた。今後、一層の症例蓄積が望まれる。

2. HIV 関連リンパ腫における DNA メチル化プロファイリングの検討

我々は、HIV 関連リンパ腫における DNA メチル化パターンが非 HIV 関連リンパ腫と明確に異なることを既に報告した。今年度、HIV 関連リンパ腫の発症メカニズム理解と診断法の開発を目指して HIV 感染者由来リンパ球と正常リンパ球の比較を行った。その結果、HIV 感染者においては T リンパ球のみならず B リンパ球の DNA メチル化変動が観測された。これは、HIV が直接感染しない B リンパ球においても HIV 感染によって DNA メチル化パターンに何らかの影響を与えることを示唆するものである。

E. 結論

1. 難治性・再発性 HIV 関連悪性リンパ腫

本登録症例数は 8 例であり、予定登録数 18 例への到達のためには更なる症例の組み込みが必要である。現時点での重篤な有害事象の報告はなく試験の継続は妥当と考えられる。

2. HIV 関連リンパ腫における DNA メチル化プロファイリング

HIV 感染がリンパ球に及ぼす DNA メチル化パターンの変動は、HIV 関連リンパ腫の発症機序の解明と新たな診断法の開発に寄与する可能性が示唆された。

F. 健康危機情報

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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. 2014;44(4) :318-23.

H. 知的所有権の出願・取得状況(予定を含む)

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 PBL 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、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、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、発症時 CD4 数 100/ μ L 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に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. 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

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)。

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)

発症時の CD4 数は中央値 67.5 (1-520) / 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 1 例(4%)、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, $p=0.069$)。

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。

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。

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。

発症時の CD4 数 100/ μ L、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, 岩崎竜一郎, 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関連パ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、萩原将太郎、味澤 篤、永井宏和、片野晴隆、岡田誠治. AIDS に合併した Plasmablastic Lymphoma 24 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

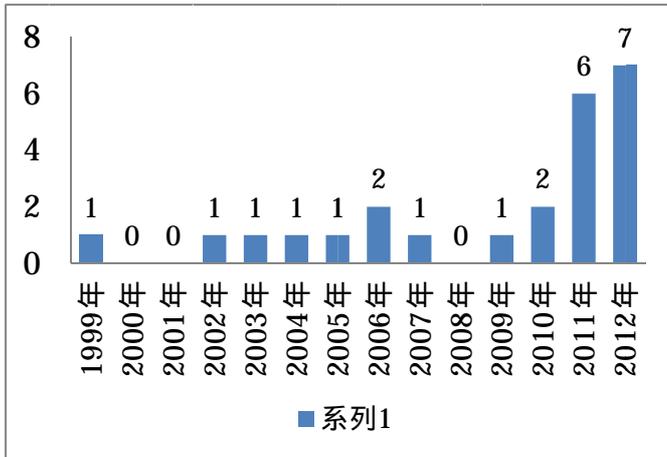


図4: 治療レジメンと生存期間

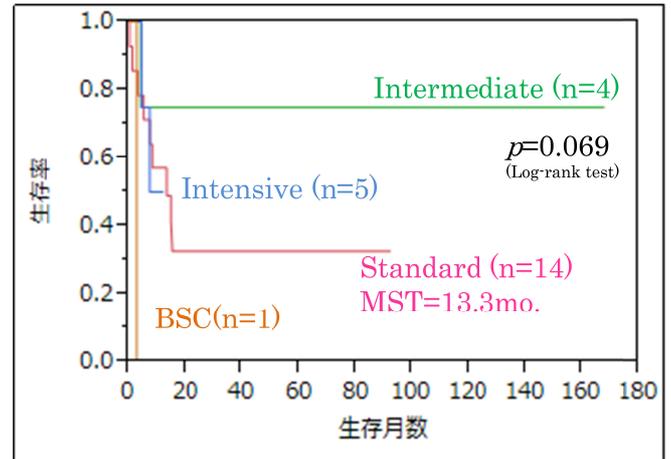


図2: 診断時の臨床病期 (n=24)

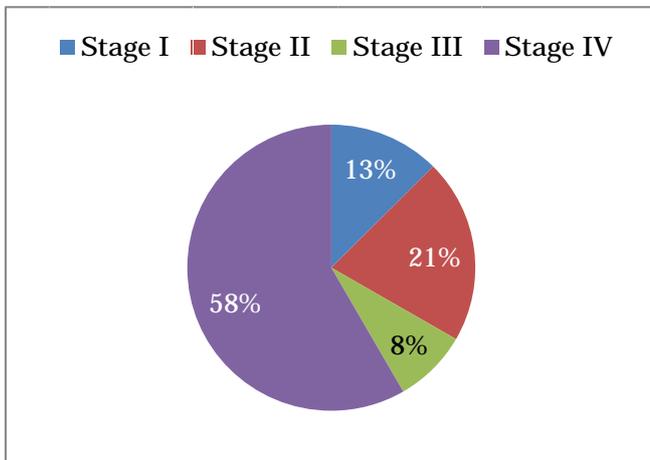


図5: 発症時 CD4 数と生存期間

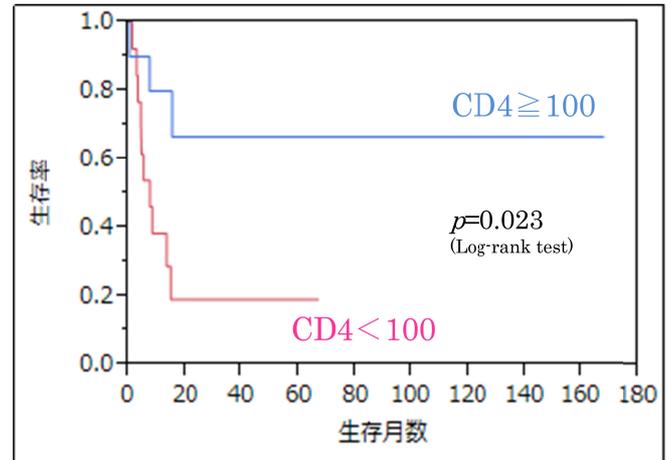


図3: 1st line 治療のレジメン (n=23)

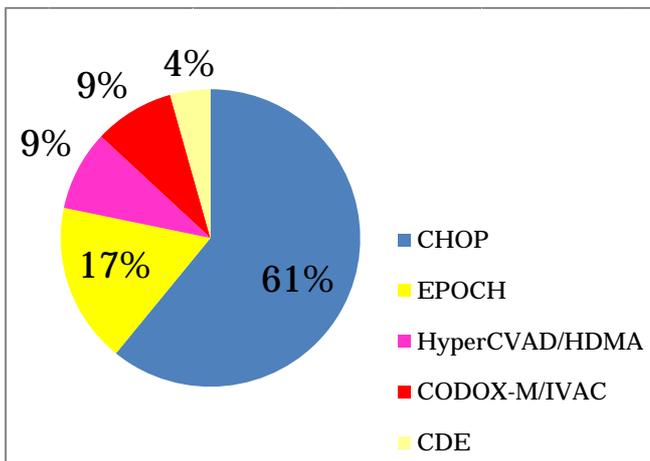


図6: 初回治療反応性と生存期間

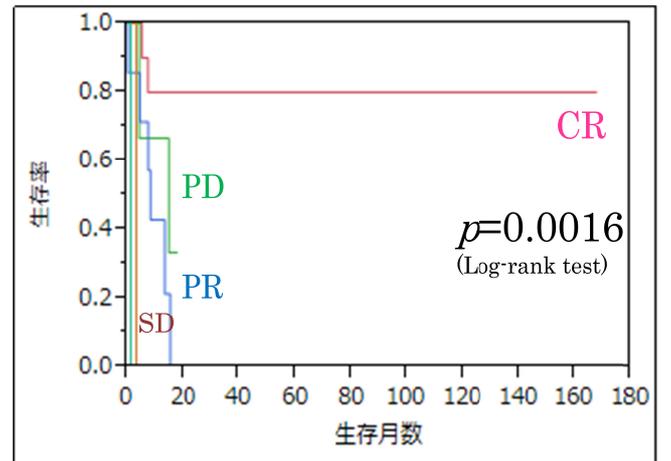
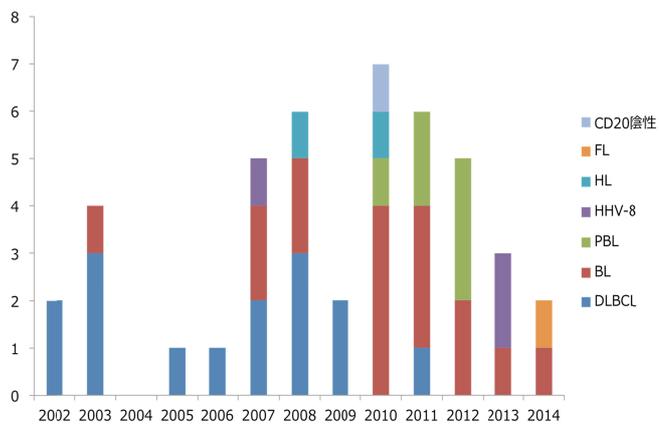


図 7:大阪医療センターの悪性リンパ腫の組織型別の推移（原発性脳リンパ腫除く）



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

分担研究者	矢永由里子	(慶應義塾大学医学部)
研究協力者	有馬美奈	(東京都立駒込病院)
	大金美和	(国立国際医療研究センターACC)
	石井祥子	(国立国際医療研究センター病院)
	山本貴子	(神奈川県保健福祉局)
	戸蒔祐子	(慶應義塾大学病院)
	紅林洋子	(沼津市立病院)
	藤平輝明	(東京医科大学病院)
	及川真理子	(東京都立駒込病院)
	二宮夏美	(東京都立駒込病院)

研究要旨

悪性リンパ腫の HIV 感染者・エイズ患者とその関係者（主に家族、パートナー）への包括的医療の推進として、特に心理社会的側面に焦点づけて、現状と課題を時系列で把握し、そしてその把握に基づいた改善に向けての介入を目指したものである。また、メンタル面を担当する心理職（主に緩和ケア）の患者受け入れ状況を分析し、今後の患者支援の促進について検討を行った。

課題 1 では、悪性リンパ腫を合併した患者と家族、パートナーへのケアのあり方について、10 名のコメディカルを中心にケアの課題を時系列に抽出し、段階ごとに患者が抱えるテーマについて整理し、心理・看護のアプローチの実践の骨格をまとめていった。

課題 2 では、エイズに関心を持つ緩和ケアに携わる心理職へのアンケートを通し、エイズ領域に関わる際の課題について検討を行った。

次年度は、課題 1 と課題 2 の結果を統合し、患者の包括的医療促進のためのツールの開発の予定である。

1. 研究目的

悪性リンパ腫を合併した HIV 感染者・エイズ患者（以後、患者とす）の告知以降の長期間に渡る療養については、その心理社会的な側面はその実態があまり明確にされていない。社会復帰を遂げ、治療をルーティンとして受けている場合もあれば、治療効果が望めない患者群では、治療経過とともに自身の生活や

将来の計画の修正を余議なくされている場合もある。

今年度は、前年度の研究を発展させ、患者の心理社会的側面を時系列に検討を加え、各段階における包括的なケアのあり方について議論を進めた。

また、緩和ケアに携わる心理職の今後の包括的医療への関与を促すために、心理職の支

援の準備性や課題について明確にしていった。

2. 研究方法

1)【課題1：長期療養への包括的ケアの検討：時系列での課題と支援について】

悪性リンパ腫を合併した患者と家族、パートナーへの時系列の包括的ケア（主に、心理社会的）のあり方について、現場経験を積む9名のコメディカル（心理職2名、看護職7名）を中心に、ケアの課題とその対応について検討を進めた。

昨年度の検討から引き続き、より具体的に課題と対応を検討した。

2)【課題2：緩和ケアにおける心理職の関わりについて：現状と課題】

緩和ケアの心理職がエイズ領域における患者支援として課題と感じるもの、また心理職の関与を促進するために必要な要素を検討するため、エイズ領域に関心を持つ10名の心理職にアンケート調査を実施した。

回答者背景：緩和ケア領域の心理臨床の経験は、6～10年間積。

緩和ケア外来・病棟にて常勤で勤務。

勤務地は、東京都 神奈川県 静岡県 愛知県、滋賀県 奈良県 広島県 福岡県。

研究結果

1)【課題1：長期療養への包括的ケアの検討：時系列での課題と支援について】

(1) 告知～治療

特徴

・患者がHIV感染判明と同時に、悪性リンパ腫が判明することが多い。

課題

・告知後、治療がすぐに始まる傾向（抗がん剤、抗HIV薬）があり、また、患者自身の動揺も大きい場合がある。

対応・アプローチ

- ・患者の受療の心構え、受け止めの確認
対処行動；適応方法
対人関係
- ・本人の意思確認
- ・医師説明のフォロー、理解の確認
- ・支援方法の提示

(2) 急性期

特徴

- ・治療効果に個人差が生じ始める。
- ・初の症状（疲労感）がある程度軽減の方向へ；ただし、治療の副作用出現もこの頃
課題

- ・患者のなかに、「ゆとり」が生まれ始める。
冷静に、自分の状況を見極め始める。
- ・治療の回数を重ねていく過程で、徐々に、病気や闘病について

自分なりに向き合おうという姿勢が生まれ始める。

- ・自身を取り巻く心理社会的問題（対人関係、生活面、就労）を
具体的に考え始める。

- ・一方で、治療効果が期待できない場合に、その結果を知らされることになる。

本人の動揺も出現する。

対応・アプローチ（患者の様子を踏まえつつ）

- ・HIV教育の提供
- ・治療効果の説明の理解の確認
- ・具体的な患者個別の問題についての支援
- ・「悪い知らせ」を聞く準備性の確認と
フォロー

(3) 長期療養

特徴

- ・次の大きな課題として、社会復帰がテーマになる。

課題

- ・復職；あるいは失職後の対応
- ・社会のなかで、HIVとともに生きていく

- (対人関係；周囲への長期療養の説明)
- ・医療・病院との次のステージとしての付き合い方
 - ・対応・アプローチ
 - ・療養環境の調整
 - ・生活支援の必要性のチェック
 - ・今の時点に辿りついた心理面の理解と支援
 - ・HIV 教育

(4) 終末期

a. 移行期：現状維持

特徴

- ・中途半端な状態。治療コースは終了。
- 「状態を整える」という状況

課題

- ・この時間で何ができるか、何をしたいかの課題が浮上。
- ・今後の治療の方向性への自己決定（対処療法を含む）

対応・アプローチ

- ・中途半端な状態の理解
- ・患者、家族、パートナーのそれぞれが、何をどうしたいかの確認の支援

b. 終末期

特徴

- ・通常、病院で言われる「緩和ケア」の段階
- ・本人も周囲もある程度、終末期であることは自覚

課題

- ・治療の場所（今の病院か、ホスピスかなど）の決定
- ・最期の過ごし方（場所、送り方、治療方針）の決定

対応・アプローチ

- ・患者がやっておくべきこと、やりたいことの確認
- ・治療効果も踏まえ、現状をきちんと伝える
- ・患者の意思決定の尊重と支援

様々な自己決定事項について、本人が無理なく、本人のペースで決めていけることを支援

- ・環境整備
- ・福祉手続き

2) 課題2：緩和ケアにおける心理職の関わりについて：現状と課題】

(1) HIV 感染者ケアの経験

・10名中、3名がすでに HIV 感染者への関わりを持っていた。また、他1名は担当医から、今後の関与を期待されていた。

合計4名の経験について、表1（末尾）にまとめた。

(2) エイズ領域に関わる際に課題と思われるテーマ

・エイズ領域は、緩和ケアの心理職にとってもまだ経験値が浅い分野である。

「今後エイズ領域に関わるとしたら」の前提で、自分たちの課題について（複数）を求めたところ、○告知○人間関係○地域ケアが最も多かった。（表2 末尾参照）

具体的には、告知場面を想像することが難しく、現場の実際の対応を知りたいというニーズも寄せられた。また、人間関係では、患者と家族、パートナーの関係性の課題についての理解が不十分として、どのような調整が求められているかの具体的なあり方を学びたいという意見があった。地域ケアでは、患者を取り巻く地域で、現在の支援体制のあり方やどのような職種が地域で関わっているかについての情報ニーズが寄せられた。

また、○セクシャリティについては、がん患者よりも全面的に取り上げられる場合がエイズの場合多いと感じており、自身のこのテーマへの向かい方や、エイズに関するセクシャリティの課題について系統立って学ぶ必要を感じていた。

○治療については、日進月歩で変化する治療内容をまずは学習する必要性が挙げられて

いた。

(3) 今後の関わりの可能性

・勤務先の病院では、患者の HIV 感染が突然判明し、医療者も動揺しつつ心理職の関与を依頼という事例が3ケース中の2ケースだった。また、残り1ケースは、患者・家族の動揺が高く、それをきっかけに関与という事例だった。

今後このような場面で、緊急呼び出し的な関与をがん領域の心理職が持つ可能性は高いと考えられる。

・そのため、いつでも呼びかけに応じ、患者・家族対応はもとより、医療者側の支援もできるような準備を促進できるような支援のあり方が今後、患者受け入れの整備についても求められると思われる。

考察

1) 長期療養への包括的ケアの検討：時系列での課題と支援について

今回の検討で、HIV 感染者で悪性リンパ腫を合併した患者の心理社会面の推移がより具体的に判明した。

今回の検討は、協力研究者の体験を集合し、そのなかから基本の流れを議論し、また各職種別の時期ごとの支援のあり方も確認する場であった。

その検討のなかから、「チーム医療」の具体的な実践のあり方も多角的な視点で議論し、徐々に支援の具体的なアプローチが明確になりつつある。

今後は、昨年度に骨格を作り、それを元に具体的に議論し合った今年度の内容を肉付けし、現場で活かせる支援のハンドブックのようなものを作成する予定である。

2) 緩和ケアにおける心理職の関わりについて：現状と課題

前年度は、心理的支援の受け皿作りについて、緩和ケア・ホスピスでの心理支援において後輩育成にも携わり中心的な活動を実施し

ている心理職(6名;九州、中四国、東海、関東)と精神科医(1名)に対し、HIV 感染者の受け入れ状態のヒアリングを3回実施した。そこで出された課題として、経験値の低さ(全国的に緩和ケアでの患者受け入れ経験は非常に限られている)セクシュアリティの取り上げや対応への不安(セクシュアリティの部分の全面的に扱い専門にしている心理職は緩和ケアでは見受けられず、苦手意識も働いている)パートナー、家族への対応の明確化の必要性(家族支援は緩和ケア・ホスピスでは重要な援助だが、病名を家族に告げない患者に対してどのような支援が実際可能なか想像がつかない)の3点が挙げられた。今回、現場で患者受け入れを経験した者も含め若手の心理職からより具体的な課題が挙げられた。今後は、緩和ケアの心理職のニーズも踏まえた HIV 感染者支援のポイントを示しつつ、悪性腫瘍合併の HIV 感染者のケアの整備の促進も検討していきたい。

3) 今後のハンドブック等のツールの作成について

研究最終年度は、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の研究として、上記の二研究結果を元に、患者支援に当たっている看護師や心理職、福祉職などコメディカルを対象とした、患者、家族、パートナーへの具体的な対応のポイントを明記したケアのハンドブックなどのツールを作成予定である。

今年度検討した事項について、医師の立場からのコメントや意見も併せつつ、包括的なケアのあり方の一つを提示できればと考える。

G. 研究発表

【発表論文】

1. 矢永由里子, 今井光信, 加藤真吾 研修事業の取り組み: 研修をデザインすること . 日本エイズ学会誌 .16(3):185-193, 2014 .

【著作】

1. 矢永由里子：

6章 HIV/エイズと心理臨床 1 HIV/エイズについて：現状と課題

7章 HIV/エイズと心理臨床 2 HIV 検査相談とカウンセリング：予防とケア

身体医療と心理臨床．印刷中,2014.

いて：現状と課題．日本エイズ学会、2014年、大阪．

3. 矢永由里子、加藤真樹子、三木浩司、栗原幸江、小池真規子．チーム医療に貢献できる心理職の人材養成の取り組みについて．日本医療マネジメント学会、2014年、東京．

【学会発表】

国際学会

1. Yanaga Y:Community based human development for strengthening the longer term psychological support for the survivors from 2011 Tohoku earthquake and tsunami. World Psychiatric Association Section on Epidemiology and Public Health-2014 Meeting, Oct.17. Nara, Japan

国内学会

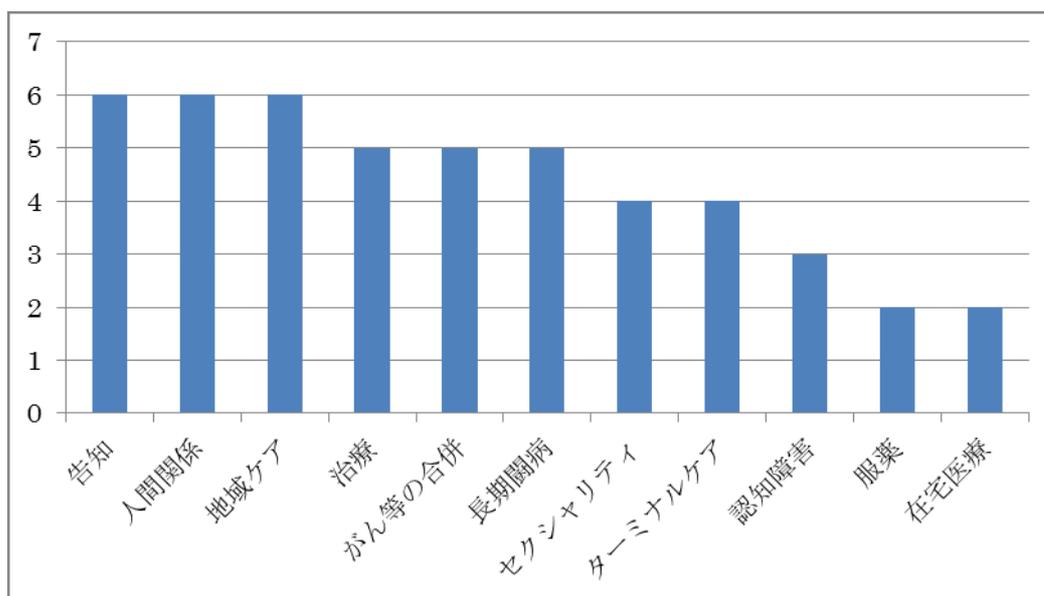
1. 矢永由里子、櫻井具子、角田洋隆、今井朋美、小沼和広、山本貴子、村主千明．東京都南新宿検査相談室に HIV 検査受検者の動向その2．日本エイズ学会、2014年、大阪．

2. 矢永由里子、小島勇貴、永井宏和、岩崎奈美、加藤真樹子、味澤篤、田沼順子、萩原將太郎、上平朝子、岡田誠治．HIV 感染悪性腫瘍患者の終末期医療での心理職の関わりにつ

表1：緩和ケアにおける HIV 感染者ケアの実際

	きっかけ	患者・家族のテーマ	患者の様子	Coの対応、課題	今後の関わりの可能性	
1	主治医の不安が大きかったため	病気の受けとめ セクシャリティ 仕事	淡々と	動機づけの 弱い患者への 関わり	○	医療者が必要と判断した時の患者・家族支援
2	身体治療で HIV 陽性が判明 患者、家族の動揺 投薬準備	誰に病名を告げるか 家族の動揺	患者・家族共に動揺	最初の関わりでのアセスメント	○	家族のフォロー 服薬中断のケース
3	血液内科受診で HIV 陽性が判明 主治医から告知の相談	10代の患者 病気の受けとめ 親しい人の告知 複雑な家庭環境	患者の強い動揺	HIV医療情報不足を痛感 性行為の話の躊躇感		
4					○	

表2：緩和ケア心理職がエイズ領域も関わる際の課題



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

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

研究協力者： 山岸誠（東京大学大学院新領域科学研究科）
片野晴隆（国立感染症研究所感染病理部）
比島恒和（東京都立駒込病院病理科）
大田泰徳（虎の門病院病理部）

研究要旨：

エイズリンパ腫の病態解明と新たな危険因子の同定を目指す上で、臨床サンプルの解析データに基づいて miRNA とシグナル伝達経路の異常を明らかにし、さらにそれらの相互関係を明らかにすることが重要である。本年度は凍結リンパ腫検体を用いて実際の分子レベルの異常を直接明らかにすることを目的とした。その結果、リンパ腫細胞における polycomb 及び trithorax 依存的なエピジェネティック異常、miRNA の発現及び機能不全、標的遺伝子群の慢性的な発現活性化とシグナル伝達経路に与える影響が明らかになった。またエイズリンパ腫に特異的な miR-214 の発現上昇を明らかにし、エピジェネティック異常およびPI3K-Akt 経路の活性化に関わることを示した。

A. 研究目的

エイズ合併B細胞リンパ腫は一般に進行が早く予後が不良である。HAART の導入後エイズリンパ腫の発症は減少しているが、依然としてエイズ患者の予後を左右する重大な合併症であり、分子基盤の理解と治療法の開発、また発症危険因子の探索は急務である。

エイズリンパ腫の危険因子や予後予測因子を同定する上で、異常値を示す miRNA の機能を明らかにすることが重要な課題である。我々が明らかにした異常発現 miRNA 群はエイズリンパ腫で特に異常な減少を示していることから、本研究課題を遂行する上で重要な研究課題であると考えた。

昨年度までに、エイズリンパ腫を含む検体の大規模解析を行い、B細胞リンパ腫において機能不全になっている miRNA 群を同定し、さらに機能的スクリーニングによって B cell receptor (BCR)シグナルに対して抑制的に働くことを明

らかにした。また DLBCL で高頻度に見られる遺伝子変異によるシグナル伝達経路への影響と miRNA のバッファー機能について検証した。本年度は、凍結リンパ腫検体を用いて実際の分子レベルの異常を証明することを目的とした。また miRNA の機能で重要な翻訳制御系がリンパ腫細胞に与える影響についても検討した。さらにエイズリンパ腫で特に発現異常を示す miRNA について詳細に解析を行った。

B. 研究方法

1. 凍結リンパ腫検体を用いた解析

東京都立駒込病院病理科で保存されていた DLBCL 由来凍結検体について、miRNA の機能及び発現解析、翻訳レベルの解析、エピジェネティック解析を体系的に行い、リンパ腫細胞における異常とそれらの関係性を検討した。

2. 翻訳レベルの検討(polysome analysis)

細胞株もしくは凍結検体から細胞質分画を抽出し、ショ糖密度勾配遠心分離法によってリボソーム及びポリソーム分画を得た。これらの分画に含まれる miRNA 及び mRNA を精製、定量することにより、各遺伝子の翻訳効率を算出した。

C. 研究結果

1. 凍結リンパ腫検体を用いた詳細解析

昨年度までの研究結果から、エイズ関連リンパ腫において miR-200 ファミリー、miR-203、及び miR-31 の発現が著しく減少していることがわかった。さらに RISC-capture assay により、これらの miRNA と BCR シグナル経路のインターフェースについても明らかにした。

そこでこれらの異常について、実際の DLBCL 細胞を用いて検証するために、リンパ腫の凍結ブロックを直接解析することにした。凍結検体は片野晴隆博士（国立感染症研究所感染病理部）及び比島恒和博士（東京都立駒込病院病理科）の協力により得た。

4 症例の凍結ブロックをそれぞれ複数に取り分け、RISC-capture assay（機能的 miRNA 及び標的 mRNA の定量）、ChIP assay（エピジェネティック異常の検出）、Polysome analysis（翻訳レベルの検証）を同時に行った。またこれらのアッセイを正常 CD19+B 細胞についても行い、比較することでリンパ腫細胞の異常を明らかにした。

その結果、リンパ腫検体では先に同定した miRNA 群が機能を失っており、同時に BCR 経路の重要な遺伝子が miRNA の制御から逸脱していることが証明された。miRNA の発現はヒストンの異常なメチル化パターンによって発現が著しく抑制されており、これにより標的遺伝子の発現が解放されていることがわかった。さらに正常 B 細胞と比較してリンパ腫細胞は BCR 経路の重要な遺伝子の翻訳が慢性的に活性化していることがわかった。

DLBCL 細胞株に対して miRNA を過剰に発現させ同様の検討を行った結果、miRNA 及び標的 mRNA が効果的に RISC に取り込まれ、BCR 経

路が抑制されることがわかった。逆にトランスフォームしていない B 細胞株として LCL を採用し、内在性の miRNA を抑制したのと同様の検討を行った結果、凍結リンパ腫検体でみられたような BCR 経路因子の miRNA 制御からの逸脱が促進された。また翻訳活性化レベルを polysome analysis によって検討した結果、miRNA の発現レベルが BCR 経路因子の翻訳開始段階に直接影響を与えることがわかった。

2. エイズリンパ腫に特異的な miRNA の発現異常とその影響

リンパ腫の病系や特徴に基づいた大規模解析の結果、エイズリンパ腫では miR-214 が特に高発現していることがわかった。miR-214 の標的遺伝子を *in silico* および *in vitro* で検討した結果、trithorax group の MLL2 が標的遺伝子であることがわかった。miR-214 の発現を誘導すると MLL1-5 のうち MLL2 の 3'UTR を特異的に認識し、mRNA の分解及び翻訳抑制を誘導することがわかった。実際のリンパ腫では MLL2 の mRNA が減少していること、また翻訳レベルが抑制されていることを明らかにした。また miR-214 の発現上昇は PI3K-Akt の抑制因子である PTEN の発現を抑制することも明らかにした。miR-214 の過剰発現は PTEN 抑制を介して Akt を活性化し、BCR による細胞活性化を助長することがわかった。

3. エピジェネティック異常がシグナル伝達系に与える影響の解析

昨年度までにリンパ腫細胞では重要な miRNA の発現が Polycomb および Trithorax によって異常に抑制されることがわかった。そこでこれらの抑制を解除したときのシグナル伝達経路に与える影響を検討した。リンパ腫細胞で活性化している polycomb を阻害すると、miRNA の発現が回復し、BCR 経路が正常化することがわかった。また MLL2 の発現減少は polycomb と共役して miRNA を介してシグナル伝達経路の活性化に寄与することも明らかになった。

D. 考察

今年度の研究結果から、細胞株モデルだけでなく、実際の患者由来リンパ腫細胞から miRNA 群の異常と BCR 経路の制御逸脱が証明された。また同時にエピジェネティック異常と翻訳制御異常についても明らかになり、これらの異常が影響しあい、総合的にリンパ腫細胞の特徴に寄与することがわかった。これらの異常はリンパ腫細胞の生存や増殖の根幹であり、これらをさらに詳細に理解、制御することで、分子標的や分子マーカーとして利用することが可能になると考えられる。

本年度の大きな成果として、エイズリンパ腫に特徴的な miRNA の異常とその機能についても明らかにすることができた。miR-214 は他のがんにおいても発現異常が指摘されているが、その機能は多岐にわたる。今回の結果から miR-214 がエピジェネティック異常および PI3K-Akt 経路の活性化に関連することがわかった。エイズリンパ腫細胞における分子レベルの特徴をさらに解析することが来年度の課題である。

E. 結論

リンパ腫細胞における miRNA の発現異常はシグナル伝達経路の翻訳を活性化し、慢性的なシグナル伝達経路の活性化を誘導する。エイズリンパ腫で特に見られる miR-214 の発現上昇はエピジェネティック異常および PI3K-Akt 経路の活性化に関わる。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kuramitsu M, Okuma K, Yamagishi M, Yamochi T, Firouzi S, Momose H, Mizukami T, Takizawa K, Araki K, Sugamura K, Yamaguchi K, Watanabe T, Hamaguchi I. Identification of TL-Oml, an ATL Cell Line, as a Reference Material for Human T-Lymphotropic Virus 1 Quantitative PCR. **J Clin Microbiol** 53(2):587-596, Feb. 2015 (doi: 10.1128/JCM.02254-14)

- 2) Matsuda Y, Kobayashi-Ishihara M, Fujikawa D, Ishida T, Watanabe T, Yamagishi M. Epigenetic Heterogeneity in HIV-1 Latency Establishment. **Sci. Rep.** 5:7701, Jan. 2015(doi: 10.1038/srep07701)
- 3) Takahashi R; Yamagishi M, Nakano K, Yamochi T, Yamochi T, Fujikawa D, Nakashima M, Tanaka Y, Uchimaru K, Utsunomiya A, Watanabe T. Epigenetic deregulation of *Ellis Van Creveld* confers robust Hedgehog signaling in adult T-cell leukemia. **Cancer Sci.** 105(9):1160-1169, Sep. 2014 (doi: 10.1111/cas.12480)

2. 学会発表

(国内学会)

- 1) 堀真琴、藤川大、中川翔太、田中勇悦、中野和民、渡邊俊樹、山岸誠、「成人 T 細胞白血病における EZH2 依存的エピジェネティック異常の包括的解析」、第 37 回日本分子生物学会年会、パシフィコ横浜、横浜、2014 年 11 月 25 日 (2014 年 11 月 25 日~27 日) (ポスター)
- 2) 山岸誠、松田有加、小林(石原)美栄、藤川大、石田尚臣、渡邊俊樹、「HIV-1 潜伏化の不均一性とその分子メカニズムの解析」、第 62 回日本ウイルス学会学術総会、パシフィコ横浜、横浜、2014 年 11 月 12 日 (2014 年 11 月 10 日~12 日) (一般口演)
- 3) Yamagishi M, Takahashi R, Sakai N, Fujikawa D, Nakagawa S, Yamochi T, Yamochi T, Nakano K, Uchimaru K, Utsunomiya A, Watanabe T, “Tumor-specific gene expression leads to p38 and Hedgehog signaling activation in adult T cell leukemia”, 第 76 回日本血液学会学術集会、大阪国際会議場、大阪、2014 年 11 月 1 日 (2014 年 10 月 31 日~11 月 2 日) (一般口演)
- 4) 渡邊俊樹、山岸誠、「ATL 発症の基盤となるゲノム・エピゲノム異常の解析」、シンポジウム: 16 .ATL 発がん機構と治療の新展開、第 73 回日本癌学会学術総会、パシフィコ横浜、横浜、2014 年 9 月 25 日 (2014 年 9 月 25 日~27 日) (招待口演)
- 5) 藤川大、山岸誠、中川翔太、黒川直也、副島あい、石田尚臣、田中勇悦、中野和民、渡邊俊樹、「ATL 細胞における EZH2 依存的エピジェネティック異常の包括的解析」、

第 73 回日本癌学会学術総会、パシフィコ横浜、横浜、2014 年 9 月 25 日 (2014 年 9 月 25 日～27 日) (ポスター)

- 6) 藤川大、山岸誠、黒川直也、副島あい、中川翔太、石田尚臣、田中勇悦、中野和民、渡邊俊樹、「ATL 細胞における EZH2 依存のエピジェネティック異常の包括的解析」、第 1 回日本 HTLV-1 学会学術集会、東京大学医科学研究所、2014 年 8 月 24 日 (2014 年 8 月 22 日-8 月 24 日) (口演)
- 7) 西田亜季、長門石暁、中野和民、山岸誠、矢持忠徳、田中勇悦、津本浩平、渡邊俊樹、

「単鎖抗体(scFv)を用いた HTLV-1 感染細胞特異的 miRNA 輸送システムの構築」、第 1 回日本 HTLV-1 学会学術集会、東京大学医科学研究所、2014 年 8 月 23 日 (2014 年 8 月 22 日-8 月 24 日) (ポスター)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし

エイズ関連リンパ腫の病理診断と病態

研究分担者 片野晴隆（国立感染症研究所感染病理部 室長）

研究協力者 峰宗太郎、福本 瞳、佐藤由子、長谷川秀樹（国立感染症研究所感染病理部）、比島恒和（がん・感染症センター都立駒込病院）、大田泰徳（東京大学医科学研究所）

研究要旨：WHO 分類第 4 版に基づいた日本のエイズ関連リンパ腫の病理組織分類を英文誌へ発表すると共に、診断チャートの掲載を行い、正確な病理診断に寄与した。病理診断窓口を東京大学医科学研究所病院にて継続している。さらに HIV 感染者に発症した腹腔内・腸管原発の形質芽細胞リンパ腫 Plasmablastic lymphoma (PBL) の症例から、新たな細胞株 PBL-1 を樹立した。樹立した細胞株は IL-6 依存的増殖が認められ、CD20 (-)、CD38 (+)、CD138 (+) であり、PBL の免疫学的表現型を保っていた。EBV が持続感染しており、潜伏感染様式は latency I であった。これまで、PBL の細胞株樹立の報告はなく、PBL-1 は世界で初めての PBL の細胞株である。PBL-1 を詳細に解析することで、PBL における発癌機構とウイルスの動態を解明するだけでなく、新しい治療法の開発に繋がる知見が得られることが期待される。

A. 研究目的

昨年までの本研究班の調査で、日本のエイズ関連リンパ腫の組織学的分類が明らかになってきた。WHO分類第4版に基づく分類では、最も頻度の高いエイズ関連リンパ腫の組織型は、びまん性大細胞性B細胞リンパ腫（diffuse large B cell lymphoma, DLBCL）であり、バーキットリンパ腫（Burkitt lymphoma, BL）、plasmablastic lymphoma (PBL)、primary effusion lymphoma (PEL)、ホジキンリンパ腫（Hodgkin lymphoma, HL）の順に頻度が高い。年代別に見ると近年はBLの増加が著しく、さらにはPBLの増加も目立つ。ART導入の有無ではART導入患者にHLの頻度が有意に高いことも明らかになった。

エイズ関連リンパ腫では、それぞれの病型としては病理組織学的に非典型例が多いため、その病理診断に苦慮する例も見られる。しかし、昨年来、当研究班で提唱する病理診断フローチャートが日本語、英語で公刊されたことで、多くの病理医の目に触れ、浸透し、その結果、当班にコンサルテーションされる例も減少している。本年度はエイズ関連リンパ腫の診断フローチャートをさらに普及させることと、病理診断のコンサルテーション窓口を開設することで、日本におけるエイズ関連リンパ腫の病理診断精度の向上を目指した。

エイズ関連リンパ腫の組織型の中にはほとんどエイズ患者にしか見られない、まれなリンパ腫も存在する。Human herpesvirus

8 (HHV-8/KSHV) が関連する PEL や HHV-8 関連多巣性キャスルマン病に合併する大型 B 細胞リンパ腫とともに EB ウイルス (EBV) が関連する PBL も、HIV 感染者以外ではほとんど見られない、まれなリンパ腫とされる。こうした、特殊なリンパ腫の発症機構は、現在でも多くの点が不明である。本年度、本分担研究では PBL の発症機構の解明に取り組んだ。PBL は B 細胞系のリンパ腫で、形質芽細胞 plasmablast が起源とされる。現在では日本のエイズ関連リンパ腫の約 10% に見られ、主に、同性間性的接触を持つ男性 HIV 感染者に発症する。口腔に発症するとされるが、食道などの上部消化管、肛門部、直腸、大腸などに発症するケースも報告されている。通常 EBV 陽性であり、EBV の潜伏感染様式は latency I とされる。Myc の転座はしばしば認められる。しかし、これまで、細胞株の樹立に成功した報告はなく、細胞そのものの生物学的な解析はなされていない。本年度は PBL 症例の一例から細胞株を樹立することに成功したことから、この細胞株を詳細に解析することで、PBL の発症機構の解明と新規治療法の検討を行うことを目指した。

B. 研究方法

1. 細胞培養

患者腹水を遠心し、リンパ腫細胞を RPMI1640 / 10%FBS で培養を行った。初代培養ではさまざまな増殖因子やサイトカインを添加し、定期的に生細胞数を計測した。また、細胞の限界希釈を行い、単一クローンを樹立した。

2. 表面抗原の検索

細胞の表面抗原の検索はフローサイトメトリーと蛍光免疫染色により行った。

3. EBV の解析

EBV の潜伏感染タンパク、および、遺伝子を免疫組織化学、及び、*in situ* hybridization で検索した。

(倫理面に対する配慮)

ヒト検体を用いた研究は国立感染症研究所 ヒトを対象とする医学倫理委員会の承認を得た (承認番号 512)。

C. 研究結果

1. 日本におけるエイズ関連リンパ腫の病理診断

日本のエイズ関連リンパ腫症例を WHO 分類第 4 版に基づき、病理組織分類を行った結果を、調査研究の過程で作成した病理診断フローチャートと共に国際英文誌へ掲載した (Ota et al. Cancer Med 2014)。また、国内のエイズ関連リンパ腫のための病理診断窓口を東京大学医科学研究所病院 (研究協力者: 大田泰徳) にて継続している。今年度のコンサルテーション症例はなく、病理診断フローチャートが浸透していることが推察された。

2. PBL 細胞株の樹立と解析

(1) 患者

50 歳代の HIV 患者の腹水からリンパ腫細胞が検出された。腫瘍細胞は形質芽細胞類似の大型細胞であり、免疫組織化学的に腫瘍細胞は CD20 (-), CD3 (-), CD38 (+), CD138 (+), HHV-8-LANA-1 (-), LMP1(-), EBNA2(-) で、EBER-*ish* は陽性であった。以上の所見から、PBL と診断された。EBV は real-time PCR で約 1.2 copies/cell が検出された。

(2) 細胞株の樹立

リンパ腫細胞を含む腹水から細胞株を樹立した。得られた細胞株 PBL-1 はギムザ染色で、比較的大型で、明瞭な核小体とクロマチンの核膜周辺への集積、細胞質には明らかな核周明庭が見られた (図 1)。フローサイトメトリーによる表面マーカーの検索では PBL-1 は CD20 (-)、CD38 (+)、CD138 (+) であり、PBL の免疫学的表現型を保っていた (表 1)。EBV が持続感染しており、定量的 PCR によるコピー数の検索では EBV は細胞 1 個当たり、約 1.2 コピーのウイルス量が存在

する。ウイルス遺伝子の発現は EBER(+), LMP1(-), LMP2A (-), EBNA2 (-) であることから、PBL-1 の EBV 潜伏感染様式は latency I であった。染色体数は 70 本程度に増加しており、多くの染色体異常があることが推定された。染色体検査では c-Myc の遺伝子再構成が認められ、BCL-2, BCL-6 などの遺伝子再構成は認められなかった。

(3) 細胞株の増殖とサイトカイン

患者腹水、及び、培養上清中のサイトカイン量を測定したところ、IL-6 が高値を示したほか、IL-8, MIP-1a, IP-10 などが高値であった。PBL-1 は IL-6 依存的増殖が認められ、conditioned medium の状態で培養上清中に高濃度の IL-6 を保つか、培養上清中に IL-6 を添加することが増殖には必要であった。培養上清への IL-6 の添加を中止すると細胞の生存率は急激に低下した。他のサイトカイン (IL-8, MIP-1a, IP-10 など) の添加は細胞の生存率に影響を与えず、z-VAD-FMK などのアポトーシス阻害剤も生存率に影響しなかった。

D. 考察

PBL は EBV 関連腫瘍でありながら、その発症と EBV との関連、特異な発症部位、染色体転座との関連などについて、多くの点が不明である。PBL は B 細胞性リンパ腫でありながら、CD20 陰性であり、CD138, CD38 以外のマーカーはほとんど陽性にならない。PBL の起源とされる plasmablast が CD20 陰性、CD38 陽性、CD138 陽性の表現型であり、こうした特殊な表現型と細胞の形態的特徴から plasmablast が起源とされている(図 2)。しかし、このような特殊な表面抗原の発現パターンが、これまでの PBL の診断を困難にしており、過去の症例では DLBCL に分類されているものも少なくない。PBL が明確に定義付けされたのは WHO 第 4 版からであるが、過去の症例

をたどると明らかに PBL に該当する症例が存在することから、昔からエイズ関連リンパ腫の一部を占めていたリンパ腫亜型と考えられる。免疫グロブリンの産生が行われていることが想像されるが、ある特定のイムノグロブリンが産生されるかどうか、特定の抗原を認識するものであるかなどの情報はない。われわれの樹立した PBL-1 はクローンとして Ig 遺伝子のクローニングが可能である。さらに、細胞株の樹立は治療法の選択にも有用であり、さまざまな治療薬の試験管内実験に活用することができる。PBL 以外の EBV latency I のリンパ腫には BL があるが、BL とは c-Myc の転座を伴う点など、共通点も多い。さらにはウイルスの存在形態についても episomal な状態で存在するか、integration しているかも、今後の調査で明らかにすべき点である。

これまで、PBL の細胞株樹立の報告はなく、今回、樹立した細胞株 PBL-1 を用いて PBL における発癌とウイルスの動態の詳細な解析を進める予定である。

E. 結論

WHO 分類第 4 版に基づいた日本のエイズ関連リンパ腫の病理組織分類を英文誌へ発表した。病理診断窓口を東京大学医科学研究所病院にて継続した。さらに世界で初めての PBL の細胞株 PBL-1 を樹立し、現在解析中である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Katano H, Hishima T, Mochizuki M, Kodama Y, Oyaizu N, Ota Y, Mine S, Igari T, Ajisawa A, Teruya K, Tanuma J, Kikuchi Y, Uehira T, Shirasaka T, Koibuchi T, Iwamoto A, Oka S, Hasegawa H, Okada S, Yasuoka A: The prevalence of opportunistic infections and malignancies in autopsied patients with human immunodeficiency virus

infection in Japan. **BMC Infect Dis** 2014. 14:229.

- (2) Yamada M, Katano H, Yotsumoto M, Hashimoto H, Muramatsu T, Shiotsuka M, Fukutake K, Kuroda M: Unique expression pattern of viral proteins in human herpesvirus 8-positive plasmablastic lymphoma: a case report. **Int J Clin Exp Pathol** 2014. 7:6415-6418.
- (3) Goto H, Kudo E, Kariya R, Taura M, Katano H, Okada S: Targeting VEGF and interleukin-6 for controlling malignant effusion of primary effusion lymphoma. **J Cancer Res Clin Oncol** 2015. 141:465-474.

2 . 学会発表

- (1) 片野晴隆、比島恒和、望月 眞、児玉良典、小柳津直樹、大田泰徳、峰宗太郎、猪狩 亨、味澤 篤、照屋勝治、田沼順子、菊池 嘉、岡 慎一、上平朝子、白阪琢磨、鯉淵智彦、岩本愛吉、長谷川秀樹、岡田誠治、安岡 彰. HIV 感染者の剖検例における日和見感染症と腫瘍の頻度. 第 28 回 日本エイズ学会学術集会総会 大阪 2014.12.3 .

G . 知的財産権の出願・登録状況

1 . 特許取得

なし。

2 . 実用新案登録

なし。

3 . その他

なし。

	CD20	CD38	CD138
初発 PBL	-	+	+
株化細胞 PBL1	-	+	+
LCL (Control)	+	+	-

表 1 . 初発腫瘍細胞と株化細胞 の 細胞表面マーカーの比較。PBL-1 の表現型は初発 PBL と同様であり、LCL の表現型とは明らかに異なる。

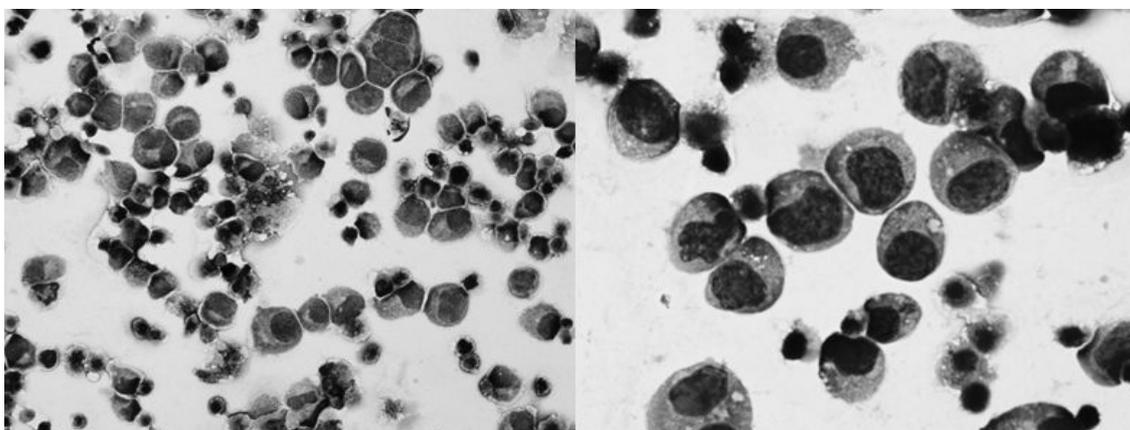


図 1 . PBL-1 のギムザ染色。弱拈（左）と強拈（右）。偏在した核には明瞭な核小体がみられ、細胞質には核周明庭がみられる。

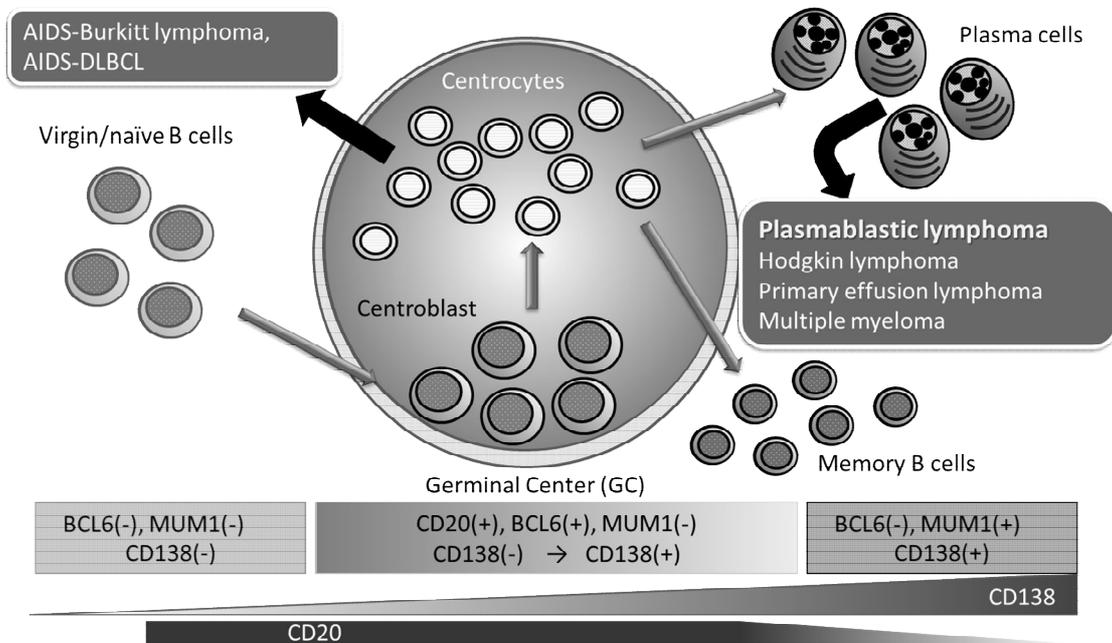


図2 .B細胞性悪性リンパ腫の由来細胞。下部には表面マーカーの発現パターンを示す。PBLは post-germinal center B cell のうち plasma cell に分化する細胞の一部が腫瘍化したものと考えられる。

EBV 陽性リンパ腫モデルを用いた細胞免疫治療の研究

分担研究者 藤原成悦 （独）国立成育医療研究センター研究所母児感染研究部 部長

研究要旨 ヒト化マウスによる EB ウイルス (EBV) 陽性リンパ腫モデルを用いて、*ex vivo* で活性化・増幅した T 細胞を輸注する細胞免疫治療の効果を検証した。23 頭のモデルマウスのうち 11 頭には T 細胞輸注、12 頭には対照として PBS を輸注したところ、T 細胞輸注群では生存期間が有意に延長された ($P=0.036$, Logrank テスト)。これにより、活性化 T 細胞輸注の EBV 陽性リンパ腫モデルマウスに対する治療効果が実証されたと考えられる。

A. 研究目的

エイズリンパ腫は主に抗がん剤により治療されているが、一部のリンパ腫は薬剤耐性を示し治療に難渋することも少なくない。エイズリンパ腫の約 50% は EB ウイルス (EBV) 陽性であり抗原となるウイルス蛋白質を発現している。従って、細胞免疫療法は選択肢の一つとして考えられる。私たちは免疫不全マウスにヒト免疫系細胞を再構築したヒト化マウスに EBV を感染させるモデル感染系を確立し、びまん性大型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) タイプの EBV 陽性エイズリンパ腫を再現することに成功している。今年度は、このモデルを用いて、*ex vivo* で活性化・増幅した T リンパ球を輸注する治療法の効果を検証した。

B. 研究方法

1. EBV 陽性リンパ腫モデルの作成

NOD/Shi-*scid*/IL2R γ ^{null} マウス (以下 NOG マウス) は、6~8 週齢の雌マウスを実験動物中央研究所より購入し、SPF 環境で飼育した。臍帯血から Ficoll 比重遠心法により単核細胞を分離し、MACS CD34⁺ アイソレーションキット (Miltenyi Biotec) あるいは Stemsep キット (ステムセルテクノロジー社) を用いて CD34 陽性造血幹細胞を分離した。1 × 10⁴ ~ 1.2 × 10⁵ 個の CD34 陽性細胞を尾静脈より移植した。末梢血ヒト CD45, CD19, CD3 陽性細胞数を測定しヒト化を確認したのち、10² 50% transforming dose (TD₅₀) の B95-8 株 EBV を静脈内接種した。

2. 臍帯血由来 T 細胞の活性化培養とマウスへの輸注

ヒト化マウス作製にもちいたのと同じ臍帯血サンプルから Lymphosepar I による比重遠心法により単核細胞を分離し、AIM-V 培養液 (Life technologies) にヒト血清アルブミン、抗生物質、L-グルタミン、ヒト IL-2 (Proleukin, Novartis; 700 U/ml) を添加し、抗 CD3 抗体 (OKT-3, Janssen Pharmaceuticals) を固相化したフラスコで 10-14 日間培養した。細胞は一旦凍結保存したのち 2 × 10⁷ cells/kg の用量で輸注された。マウスの生存期間および末梢血中 EBV 特異的 CD8⁺ T 細胞数を対照マウスと比較して、T 細胞輸注の効果を検証した。EBV 特異的 CD8⁺ T 細胞数は、EBV 蛋白質 LMP2, BFLF1, BMLF1, EBNA3A, EBNA3B に由来するエピートープを提示する MHC クラス I テトラマーを用いた。

(倫理面への配慮)

本研究は直接ヒトを対象とする医療行為を含まないが、ヒト臍帯血細胞を利用するため、ヘルシンキ宣言に則った倫理的配慮を必要とする。臍帯血バンクに提供された臍帯血には、血液量の不足などの理由により移植に用いられないものが一定の割合で含まれ、多くは廃棄されている。本研究はこのような臍帯血を利用するものであり、提供者およびバンク利用者に不利益は生じない。バンクへの臍帯血提供の際には、移植に使用できない場合は研究に利用する旨を説明し同意を得ている。一部の臍帯血は日本大学医学部付属病院で出生した新生児か

ら、母親の同意を得て提供された。これらの臍帯血は連結不可能匿名化され、個人情報の保護を徹底した。動物実験については、動物実験指針を遵守し、動物愛護の観点から十分な配慮をした。本研究は国立成育医療研究センター、東京臍帯血バンク、および日本大学医学部倫理委員会の承認を得て行った。また、国立成育医療研究センター動物実験委員会の承認を得た。

C. 研究結果

1. 臍帯血由来活性化 T 細胞の性状

10-14 日間の活性化培養を行った後の臍帯血由来 T 細胞の典型的な性状を図 1 に示す。ほぼ全て (98%) の細胞が CD3 陽性の T 細胞であり、そのうち 88.8% が CD4⁺、11.8% が CD8⁺であった。CD4⁺HLA-DR⁺は 26.8%、CD8⁺HLA-DR⁺は 8.4%であった。CD16⁺CD56⁺ の NK 細胞は 0.1%以下であった。

2. 臍帯血由来活性化 T 細胞輸注による生存期間の延長

EBV 感染後 8 週間或いは末梢血に EBV DNA が検出された時点で T 細胞輸注を開始した。輸注は 2 週間のインターバルを置いて 3 回行った。計 23 頭の EBV 感染マウスのうち 11 頭に活性化 T 細胞、12 頭に対照として PBS (phosphate-buffered saline) を輸注した。生存曲線 (図 2) を比較したところ、活性化 T 細胞輸注群は有意に生存期間が長かった (P=0.036、Logrank テスト)。

3. 臍帯血由来活性化 T 細胞輸注による EBV 特異的 CD8⁺ T 細胞の変化

活性化 T 細胞輸注群と PBS 輸注群の脾臓および肝臓における EBV 特異的 CD8⁺ T 細胞数をテトラマーにより測定したところ、T 細胞輸注群に高い個体が認められたが、有意差には達していなかった。

D. 考察

エイズリンパ腫の約半数は EBV 陽性であり、ヒト化マウスによる EBV 陽性リンパ腫モデルは、このような EBV 陽性エイズリンパ腫の病態解明や治療法開発に有用と考えられる。本研究で検証した活性化 T 細胞輸注療法は、はじめ悪性腫瘍に対する治療法として開発されたが、

その後難治性感染症に対する効果も実証されている。抗がん剤抵抗性のエイズリンパ腫にはこのような免疫細胞治療も選択肢の 1 つと考えられる。

MHC クラス I テトラマーによる測定では、T 細胞輸注群でやや EBV 特異的 CD8⁺ T 細胞が多かったものの有意差には達していなかった。従って現時点で活性化 T 細胞輸注の作用機序は不明である。しかし、今回用いたテトラマーが提示する EBV エピトープの種類は限られており、より多くのエピトープを提示するテトラマーを用いてさらに解析する必要があると考えられる。初感染直後のヒトではウイルス複製サイクルの蛋白質を認識する T 細胞が大部分を占めることが知られているため、今後このような複製サイクル蛋白質のエピトープを提示するテトラマーを多数用いて計測すれば、活性化 T 細胞輸注による効果が認められる可能性があると考えられる。また、今回の実験では臍帯血から活性化増幅した T 細胞を用いているが、臍帯血はナイーブリンパ球が大部分を占めるため、EBV 特異的な成分をほとんど含まないと考えられる。輸注した T 細胞の大部分は CD4 陽性細胞であることから、マウス体内でプライムされた EBV 特異的細胞の機能を促進した可能性がある。

E. 結論

移植後 EBV 陽性 B 細胞リンパ腫のモデルマウスを用いて臍帯血由来活性化 T 細胞輸注の効果を検証した。輸注を受けたマウスは対照と比較して有意に生存期間が延長し、その効果が自称された。輸注群マウスでは EBV 特異的 CD8⁺ T 細胞が増加している傾向が認められたが有意差には達していなかった。

F. 健康危機情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Fujiwara S, Imadome K, and Takei M. Modeling EBV infection and pathogenesis in new-generation humanized mice. *Exp Mol Med* (2015) 47, e136; doi:10.1038/emm.2014.102

Published online 23 January 2015.

- 2) Matsuda G, Imadome K-I, Kawano F, Mochizuki M, Ochiai N, Morio T, Shimizu N, and Fujiwara S. Cellular immunotherapy with ex vivo expanded cord blood T cells in a humanized mouse model of EBV-associated lymphoproliferative disease. Immunotherapy, in press.
 - 3) Yoshimori M, Imadome KI, Komatsu H, Wang L, Saitoh Y, Yamaoka S, Fukuda T, Kurata M, Koyama T, Shimizu N, Fujiwara S, Miura O, Arai A. CD137 expression is induced by Epstein-Barr virus infection through LMP1 in T or NK cells and mediates survival promoting signals. PLoS ONE, 2014 Nov 19;9(11): e112564.
 - 4) Siddiquey MN, Nakagawa H, Iwata S, Kanazawa T, Suzuki M, Imadome KI, Fujiwara S, Goshima F, Murata T, Kimura H. Anti-tumor effects of suberoylanilide hydroxamic acid on Epstein-Barr virus-associated T- and natural killer- cell lymphoma. Cancer Sci. 2014; 105(6):713-22.
2. 学会発表
(国際学会)
- 1) Imadome K, Matsuda G, Kawano F, Kodama E, Arai A, Shimizu N, Fujiwara S. Applications of mouse models of EBV-associated diseases for the evaluation of novel therapies. 16th International Symposium on EBV and Associated Diseases. Brisbane, 16-19 July, 2014.
 - 2) Imadome K, Matsuda G, Kawano F, Kodama E, Arai A, Shimizu N, Fujiwara S. Preclinical studies of novel therapies for Epstein-Barr virus-associated diseases in humanized mouse models. 39th Annual International Herpesvirus Workshop. Kobe, 20-23 July, 2014.
 - 3) Liao H, Lee J-H, Kondo R, Katata M, Imadome K, Miyado K, Inoue N, Fujiwara S, Nakamura H. The highly conserved human cytomegalovirus UL136 ORF generates multiple Golgi-likalizing protein isoforms through differential translation initiation. 39th Annual International Herpesvirus Workshop. Kobe, 20-23 July, 2014.
 - 4) Siddiquey M, Nakagawa H, Iwata S, Kanazawa T, Suzuki M, Imadome K, Fujiwara S, Goshima F, Murata T, Kimura H. Anti-tumor effects of suberoylanilide hydroxamic acid on Epstein-Barr virus-associated T- and natural killer-cell lymphoma. 39th Annual International Herpesvirus Workshop. Kobe, 20-23 July, 2014.
 - 5) Nagasawa Y, Natsumi I, Nozaki T, Inomata H, Imadome K-I, Iwata M, Kitamura N, Fujiwara S, Takei M. Human Osteoclasts are Mobilized in Erosive Arthritis of Epstein-Barr Virus-infected Humanized NOD/Shi-scid/IL-2R γ null Mice. American College of Rheumatology Annual meeting, Boston, November 14-19, 2014.
 - 6) Komatsu H, Imadome K-I, Shibayama H, Yada T, Yamada M, Yamamoto K, Koyama T, Fujiwara S, Miura O, Arai A. STAT3 is activated by EBV in EBV-T/NK-LPDs leading to development of the disorders. December 6, 2014, American Society of Hematology Annual Meeting, San Francisco, CA, USA.

H. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む)
該当なし。

図 表

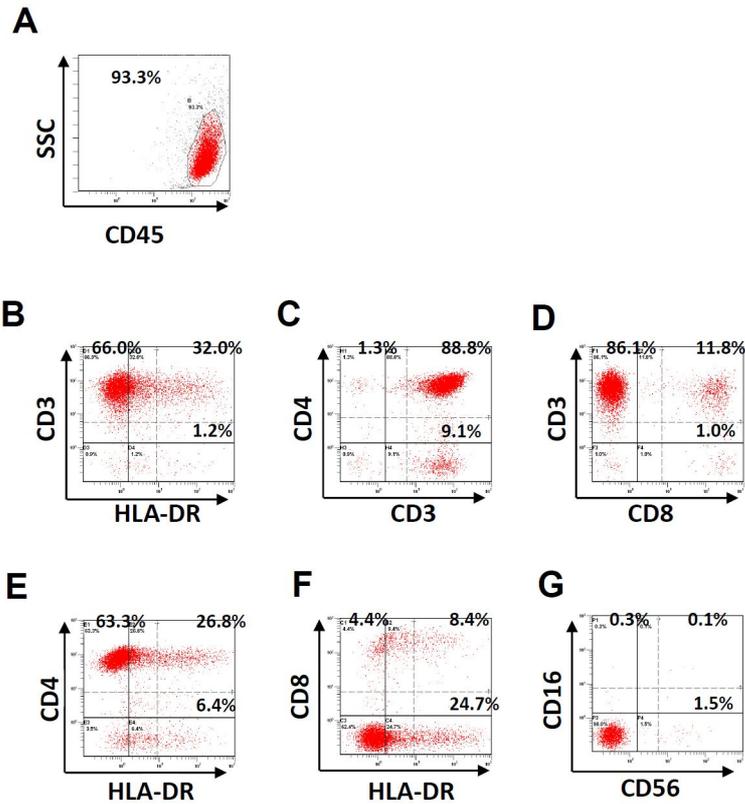


図 1 . 臍帯血より増幅した T 細胞の典型的フローサイトメトリーパターン . 98%の細胞が CD3 陽性で、そのうち 88.8%が CD4⁺、11.8%が CD8⁺だった。CD4⁺HLA-DR⁺は 26.8%、CD8⁺HLA-DR⁺は 8.4%。CD16⁺CD56⁺ の NK 細胞は 0.1%以下であった。

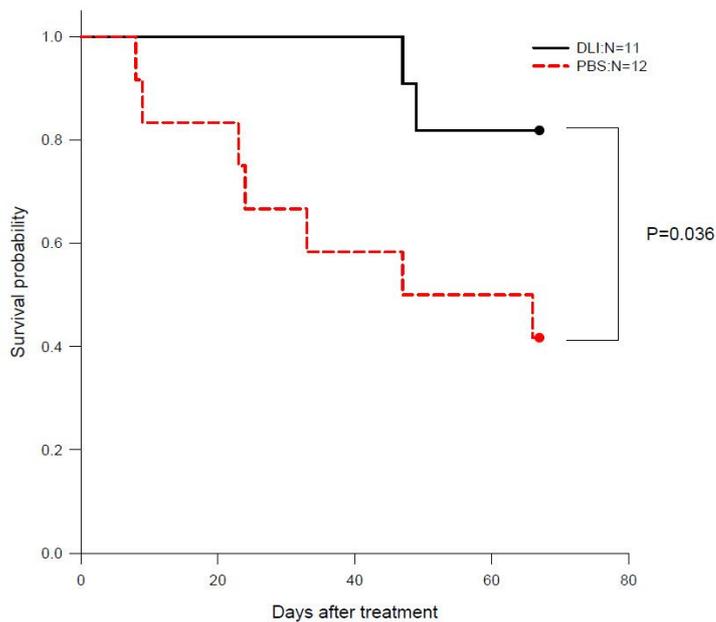


図 2 . 活性化 T 細胞輸注による延命効果 . Logrank 法による P 値を示す。T 細胞輸注群を実線、対照の PBS 輸注群を破線で示す。

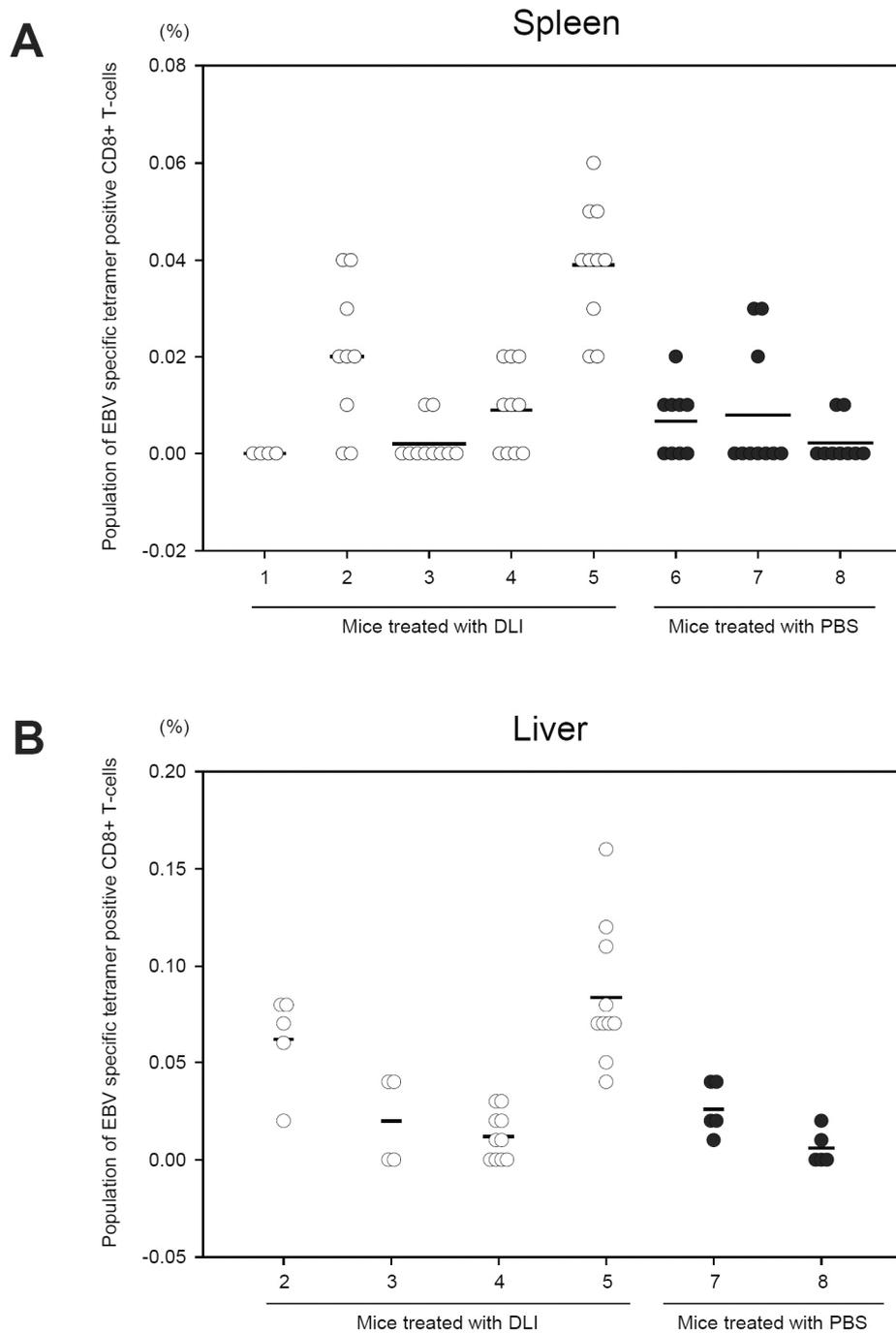


図 3. T 細胞輸注と EBV 特異的 CD8⁺ T 細胞 . 活性化 T 細胞輸注を受けたマウス (○) と対照マウス (●) の脾臓と肝臓における Tetramer⁺CD8⁺細胞の%を示す。

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

研究分担者 岡田 誠治 熊本大学エイズ学研究センター 教授

研究要旨 エイズリンパ腫の病態解析と新規治療法の開発に供するために、エイズ関連悪性リンパ腫のマウスモデルの樹立を試みている。高度免疫不全マウス(NOD/Rag-2/Jak3 欠損マウスまたはNOD/Scid/Jak3 欠損マウス)腹腔内にヒト Primary effusion lymphoma (PEL)細胞株を移植することにより、PEL マウスモデルを樹立した。これらマウスを用いて抗 VEGF 抗体・抗 IL-6R 抗体及び抗 CD47 抗体に抗リンパ腫作用があることを証明した。

A. 研究目的

本研究の目的は、エイズ関連悪性リンパ腫のマウスモデルを作成し、エイズ関連悪性リンパ腫の標準的な治療法、新規治療法の開発に供することである。本年度は、HIV-1 感染者にかなり特異的に発症し予後不良のエイズリンパ腫である Primary effusion lymphoma (PEL)のマウスモデルを用いて、抗 VEGF 抗体・抗 IL-6R 抗体及び抗 CD47 抗体の抗腫瘍効果について検討を行った。

B. 研究方法

様々なヒト Primary effusion lymphoma (PEL)細胞株(BCBL-1, TY-1, BC-1, BC-3)に抗 CD47 抗体、抗 VEGF 抗体、抗 IL-6R 抗体などを添加し、MTT 法によりその効果を調べた。マクロファージによる PEL 細胞貪食作用は共培養系を用い、PEL によるサイトカイン産生は、ELISA 法及び RT-PCR 法により解析した。Western blot 法、ChIP 法などによりその機能解析を行った。

高度免疫不全マウス NOD/Rag-2/Jak3 欠損マウス (NRJ マウス) は、NOD マウスに Rag-2

欠損マウス (熊本大学生命資源研究・支援センターから供与) または Jak-3 欠損マウス (理化学研究所 RCAI 斉藤隆博士から供与) を 10 世代交配し、更に NOD Rag-2 マウスと NOD Jak3 欠損マウスを交配して作成した。

NOJ マウスまたは NRJ マウス腹腔に患者由来の PEL 細胞もしくは PEL 細胞株 BCBL-1 を移植して PEL モデルマウスを作成し、更に抗 VEGF 抗体・抗 IL-6R 抗体及び抗 CD47 抗体投与の有効性を検証した。

(倫理面への配慮)

免疫不全マウスの作成及び移植実験等の動物実験は、熊本大学動物実験委員会の承認を得た上で「熊本大学動物実験指針」に従い実施した。動物実験は、「熊本大学動物実験指針」を遵守し、極力動物の苦痛軽減に配慮して行っている。動物実験における実験処置に対する倫理基準では、カテゴリー B (動物に対してほとんど不快感を与えないと思われる実験) レベルの実験であり、解析時には「動物の処分方法に関する指針」を遵守して、頸椎脱臼により安楽死させた。

ヒト腫瘍細胞を用いた研究は、熊本大学大学院生命科学研究部等疫学・一般倫理委員会及びヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理委員会の承認のもと、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」及び「臨床研究に関する倫理指針」を遵守して行われた。

C. 研究結果

1) 抗 CD47 抗体の抗 PEL 効果の検討

ヒトマクロファージと PEL 細胞株 BCBL-1 を抗 CD47 抗体の非存在下、存在下で培養したところ、抗 CD47 抗体存在下ではマクロファージによる貪食の増加が認められた。

患者由来 PEL 細胞を NRJ マウス腹腔内に移植し、無治療群、抗 CD47 抗体投与群にわけて観察したところ、無治療群では、マウスへの腫瘍細胞の生着と腹水の貯留を認めた。一方、抗 CD47 抗体投与群では、腹水量の減少、遠隔臓器への浸潤抑制を認めた (Eur J Cancer, 2014 図 1)。

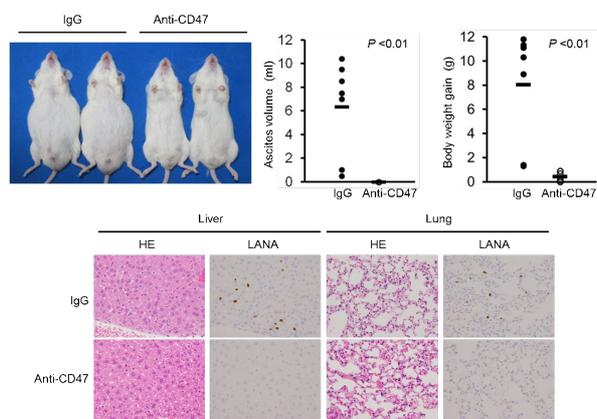


図 1 . 抗 CD47 抗体の抗腫瘍効果 . PEL マウスモデルにおいて、抗 CD47 抗体投与により腹水生成は阻害された。肝臓及び肺への転移も抑制された。

1) 抗 VEGF 抗体と抗 IL-6 受容体抗体の抗 PEL 効果の検討

PEL 細胞株は IL-6 受容体を発現し、VEGF と IL-6 を分泌していることが判明した。培養系においては抗 VEGF 抗体(Bebacizumab)と抗 IL-6 受容体抗体(Tocilizumab)は PEL 増殖には影響を及ぼさなかった。ところが、PEL 細胞株 BCBL-1 を NRJ マウス腹腔内に移植し、無治療群、抗 VEGF 抗体または抗 IL-6 受容体抗

体投与群にわけて観察したところ、無治療群では、マウスへの腫瘍細胞の生着と腹水の貯留を認めた。一方、抗 VEGF 抗体及び抗 IL-6 受容体抗体投与群では、腹水量の減少、遠隔臓器への浸潤抑制を認めた。

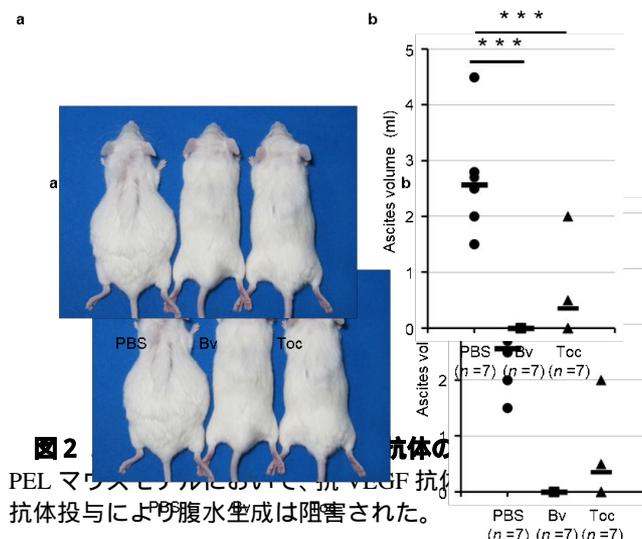


図 2 . 抗 VEGF 抗体の抗腫瘍効果 . PEL マウスモデルにおいて、抗 VEGF 抗体投与により腹水生成は阻害された。

D. 考察

HIV-1 感染者では高頻度に悪性リンパ腫が発症し、HIV-1 感染者の長期予後を規定する重要な合併症となっている。以前は、HIV-1 のコントロールがされていない免疫不全の状態での脳原発悪性リンパ腫やびまん性大細胞性リンパ腫の合併が多かった。最近では、HIV-1 感染がコントロールされている症例においてパーキッリンパ腫やホジキンリンパ腫が発症する例が増えており注意が必要である。これらの悪性リンパ腫の半数以上が EB ウイルス (Epstein-Barr virus: EBV) 感染が原因とされている。Primary effusion lymphoma(PEL)は、HHV-8 感染により B 細胞が悪性化したものであり、従来 of 化学療法に不応なため、様々な分子標的療法が試みられている。抗体療法は、副作用の比較的少ない分子標的療法として期待されている。

CD47-SIRPα シグナルは、マクロファージの貪食作用抑制に重要である。多くの腫瘍細胞は CD47 を高発現しているため、マクロファージによる貪食から免れており、"Don't eat me" シグナルと呼ばれている。最近、抗 CD47 抗体により、この"Don't eat me" シグナルをブロックすることにより、マクロファージが抗

腫瘍作用を発揮することが判明し、臨床応用が期待されている。本研究において、PELにおける抗 CD47 抗体の有用性が証明された。また、本研究で用いた PEL マウスモデルは、抗体療法の有用性の検証に有用なモデル系である。

PEL においては、VEGF を産生することで宿主の血管透過性が増して滲出液が生じる。抗 VEGF 抗体或いは抗 IL-6R 抗体投与により、滲出液はほぼ完全に抑制されることが示された。腫瘍性滲出液の抑制は、PEL 患者の病態改善に有用であると考えられる。しかしながら、腫瘍そのものの抑制作用は低いため、他の抗腫瘍薬との併用療法が必要なことが示唆された。

E. 結論

エイズ関連悪性リンパ腫のマウスモデルを用いて、抗 CD47 抗体、抗 VEGF 抗体と抗 IL-6 受容体抗体による抗体療法の有用性を示した。本マウスモデルは、今後エイズ関連悪性リンパ腫の新たな治療法の開発に役立つことが期待される。

F. 健康危機情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Terahara K, Ishige M, Ikeno S, Okada S, Kobayashi-Ishihara M, Ato M, and Tsunetsugu-Yokota Y. Humanized mice dually challenged with R5 and X4 HIV-1 show preferential R5 viremia and restricted X4 infection of CCR5⁺CD4⁺ T cells. *Microbes Infect* in press
2. Matsuda K, Hattori S, Kariya R, Komizu Y, Kudo R, Goto H, Taura M, Ueoka R, Kimura S, and *Okada S. Inhibition of HIV-1 entry by the tricyclic coumarin GUT-70 through the modification of membrane fluidity. *Biochem Biophys Res Comm* 475:288-294, 2015
3. Taura M, Kudo E, Kariya R, Goto H, Matsuda K, Hattori S, Vaeteewoottacharn K, McDonald F, Suico MA, Shuto T, Kai H, and *Okada S. COMMD1/Murr1 reinforces HIV-1 latent infection through IκB-α stabilization. *J Virol* 89(5):2643-2658, 2015
4. Goto H, Kudo E, Taura M, Kariya R, Katano H, and *Okada S. Targeting VEGF and interleukin-6 for controlling malignant effusion of primary effusion lymphoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 141(3):465-474, 2015
5. Sueoka-Aragane N, Sato A, Kobayashi N, Ide M, Yokoo M, Nagano Y, Sueoka E, Okada S, and Kimura S. Correlation between plasma DNA and tumor status in an animal model. *PLoS One* 9(12):e111881, 2014
6. Gotoh K, Kariya R, Alam MM, Matsuda K, Hattori S, Maeda Y, Motoyama K, Kojima A, Arima H and *Okada S. The antitumor effects of methyl-β-cyclodextrin against primary effusion lymphoma via the depletion of cholesterol from lipid rafts. *Biochem Biophys Res Comm* 455(3-4):285-289, 2014
7. Gotoh K, Kariya R, Matsuda K, Hattori S, Vaeteewoottacharn K, and *Okada S. A novel EGFP-expressing Nude mice with complete loss of lymphocytes and NK cells to study tumor-host interactions. *BioSci Trends* 8(4):202-205, 2014
8. Seubwai W, Wongkham C, Puapairoj A, Khuntikeo N, Pugkhem A, Hahnvajjanawong C, Chaiyagool J, Umezawa K, *Okada S, and *Wongkham S. Aberrant expression of NF-κB in liver fluke associated cholangiocarcinoma: implications for targeted therapy. *PLOS One* 9(8):e106056, 2014
9. Janeklang S, Nakaew A, Vaeteewoottacharn K, Seubwai W, Boonsiri P, Kismale G, Suksamrarn A, Okada S, and *Wongkham S. *In vitro* and *in vivo* antitumor activity of tiliacorinine, a bisbenzylisoquinoline alkaloid, in human cholangiocarcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev* 15(17):7473-7478, 2014
10. Michai M, Leeratanapetch N, Lulitanond V, Srikoon P, Hattori S, Vaeteewoottacharn K, Wongkham S, and *Okada S. Phenotypic

- characteristics and function of NK cell subsets in cART-treated HIV-1-infected individuals. *World JAIDS* 4(3):293-240, 2014
11. Kariya R, Matsuda K, Gotoh K, Vaeteewoottacharn K, Hattori S, and *Okada S. Establishment of Nude mice with complete loss of lymphocytes and NK cells and Application for in vivo bio-imaging. *In vivo* 28(5):779-784, 2014
 12. *Katano H, Hishima T, Mochizuki M, Kodama Y, Oyaizu N, Ota Y, Mine S, Igari T, Ajisawa A, Teruya K, Tanuma J, Kikuchi Y, Uehira T, Shirasaka T, Koibuchi T, Iwamoto A, Oka S, Hasegawa H, Okada S, and Yasuoka A. The prevalence of opportunistic infections and malignancies in autopsied patients with human immunodeficiency virus infection in Japan. *BMC infect Dis* 14:229, 2014
 13. Onodera R, Motoyama K, Tanaka N, Ohyama A, Okamatsu A, Higashi T, Kariya R, Okada S, and *Arima H. Involvement of Autophagy in Antitumor Activity of Folate-appended Methyl- β -cyclodextrin. *Sci Rep* 4:4417, 2014
 14. Matsuda K, Hattori S, Komizu Y, Kariya R, Ueoka R, and *Okada S. Cepharanthine inhibited HIV-1 cell-cell transmission and cell-free infection via modification of cell membrane fluidity. *Bioorg Med Chem Lett* 24(9):2115-2117, 2014
 15. Nagai K, Nakahata S, Shimosaka S, Tamura T, Kondo Y, Baba T, Taki T, Taniwaki M, Kurosawa G, Sudo Y, Okada S, Sakoda S, and *Morishita K. Development of a complete human anti-human transferrin receptor C antibody as a marker for oral dysplasia and oral cancer. *Cancer Med* 3(4):1085-1099, 2014
 16. Goto H, Kojima Y, Matsuda K, Kariya R, Taura M, Kuwahara K, Nagai H, Katano H, and *Okada S. Efficacy of anti-CD47 antibody-mediated phagocytosis with macrophages against primary effusion lymphoma. *Eur J Cancer* 50(10):1836-1846, 2014
 17. Endo M, Yamamoto Y, Nakano M, Matsuda T, Odagiri H, Horiguchi H, Miyata K, Kadomatsu T, Motokawa I, Okada S, Iwase H, *Oike Y. Serum ANGPTL2 Levels Reflect Clinical Features of Breast Cancer Patients: Implications for The Pathogenesis of Breast Cancer Metastasis. *Int J Biol Markers* 29(3):e239-245, 2014
 18. 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):318-323. 2014
- (総説等)
1. Okada S, Goto H, and Yotsumoto M. Current status of treatment for primary effusion lymphoma. *Intractable Rare Dis Res* 3(3):65-74, 2014
 2. 岡田誠治 . HIV 感染症・AIDS における悪性腫瘍 . 最新医学別冊 新しい診断と治療の ABC 65 HIV 感染症と AIDS. 改訂第 2 版 満屋裕明編 最新医学社、大阪、pp82-90 , 2014 年
2. 学会発表
(国際学会)
1. Hiroki Goto, Ryusho Kariya, Kouki Matsuda, Eriko Kudo, Seiji Okada. Targeting CD47-SIRPA for the controlling malignant effusion in primary effusion lymphoma. International Society for Hematology and Stem Cells 42nd Annual Scientific Meeting, The Imperial Riding School Renaissance Hotel, Vienna, Austria, 22-25 August 2013.
 2. Hiroki Goto, Eriko Kudo, Kouki Matsuda, Ryusho Kariya, Manabu Taura, Seiji Okada. Evaluation of Targeting CD47-SIRPa using primary effusion lymphoma xenograft mouse model. 2013 ASH Annual Meeting and Exposition Ernest N. Morial Convention Center, New Orleans, U.S., December 7-10 2013
 3. Manabu Taura, Eriko Kudo, Hiroki Goto, Seiji Okada. The role of HIV-1 restriction

factor Murr1 in HIV-1 latently infected cells. 2013 ASCB Annual Meeting Ernest N. Morial Convention Center, New Orleans, U.S., December 14-18 2013

4. Kulthida Vaeteewoottacharn, Ryusho Kariya, Sawako Fujikawa, Sopit Wongkham, Seiji Okada. Inhibition of CD47 signaling alleviates tumor growth and metastasis of cholangiocarcinoma. The 4th International Symposium on Carcinogenic Viral Infection, Immunity, and Cancer. Keio Plaza Hotel Sapporo, Sapporo, February 10-11 2014
5. Kouki Matsuda, Shinihiro Hattori, Ryusho Kariya, Eriko Kudo, Hiroki Goto, Manabu Taura, Seiji Okada. Inhibition of HIV-1 entry by a tricyclic coumarin GUT-70. Keystone Symposia on Molecular and Cellular Biology. HIV Pathogenesis Virus vs. Host (X4), Fairmont Banff Springs, Banff, Alberta, Canada March 9-14 2014

(国内学会)

1. 松田幸樹、服部真一朗、刈谷龍昇、岡田誠治 フローサイトメトリーを用いたウイルス侵入阻害薬スクリーニング法の樹立 第 24 回日本サイトメトリー学会、関西医科大学、大阪、2014 年 6 月 28-29 日
2. Ryusho Kariya, Kouki Matsuda, Takashi Nakamura, Yuji Komizu, Motoshi Suzuki, Ryuichi Ueoka, and Seiji Okada. HAMLET and BAMLET induce cell death of Primary Effusion Lymphoma. 第 76 回日本血液学会 学術集会 大阪国際会議場 大阪 2014 年 10 月 31 日 ~ 11 月 2 日
3. Yusuke Koizumi, yasunori Ota, Yoshihiko Ogawa, Keishiro Yajama, Tomoko Uehira, Mihoko Yotsumoto, Junko Tanuma, Shotaro Hagiwara, Atsushi Ajisawa, Hirokazu Nagai, Harutaka Katano, and Seiji Okada. 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 大阪国際会議場 大阪 2014 年 10 月 31 日 ~ 11 月 2 日
4. Shinya Endo, Hiromichi Yuki, Yoshihiro Komohara, Shikiko Ueno, Nao Nishimura, Niina Ueno, Hiro Tatetsu, Shiho Fujiwara, Naoko Wada, Shinya Hirata, Motohiro Takeya, Hiroyuki Hata, Seiji Okada, Hiroaki Mitsuya, and Yutaka Okuno. Deletion of Sfp1 in the lineages from post GC B cells to plasma cells induces B cell malignancies. 第 76 回日本血液学会学術集会 大阪国際会議場 大阪 2014 年 10 月 31 日 ~ 11 月 2 日
5. 小川吉彦、廣田和之、伊熊素子、矢島敬史郎、笹井大介、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 回日本エイズ学会学術集会・総会 大阪国際会議場 大阪 2014 年 12 月 3-5 日
6. 片野晴隆、比島恒和、望月眞、児玉良典、小柳津直樹、大田泰徳、峰宗太郎、猪狩亨、味澤篤、照屋勝治、田沼順子、菊池 嘉、岡 慎一、上平朝子、白阪琢磨、鯉淵智彦、岩本愛吉、長谷川秀樹、岡田誠治、安岡彰. HIV 感染者の剖検例における日和見感染症と腫瘍の頻度. 第 28 回日本エイズ学会学術集会・総会 大阪国際会議場 大阪 2014 年 12 月 3-5 日
7. 矢永由里子、小島勇貴、永井宏和、岩崎奈美、加藤真樹子、味澤篤、田沼順子、萩原將太郎、上平朝子、岡田誠治. HIV 感染悪性腫瘍患者の終末期医療での心理職の関わりについて：現状と課題. 第 28 回日本エイズ学会学術集会・総会 大阪国際会議場 大阪 2014 年 12 月 3-5 日
8. 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 大阪国際会議場 大阪 2014 年 12 月 3-5 日
9. 工藤恵理子、田浦学、岡田誠治 宿主制御因子 COMMD1 による I κ B- α の安定化を介した HIV-1 の潜伏感染の制御 第 62 回日本ウイルス学会学術集会、パシフィコ横浜、

神奈川、2014年11月10-12日

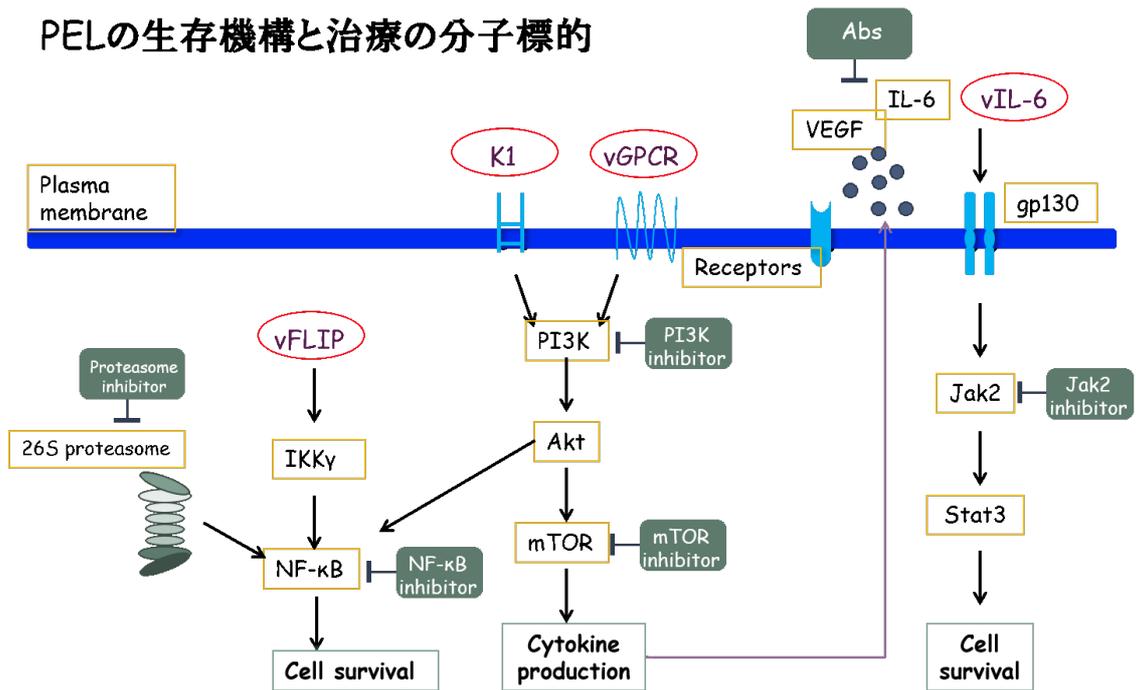
10. Ryusho Kariya, Kouki Matsuda, Takashi Nakamura, Motoshi Suzuki, Kunihiko Kuwajima, and Seiji Okada. HAMLET and BAMLET induce cell death of Primary Effusion Lymphoma. The 5th International Symposium on Carcinogenic Viral Infection, Immunity, and Cancer. 26-27 Feb., 2015
11. Kumiko Gotoh, Ryusho Kariya, Kouki Matsuda, Kulthida Vaeteewoottacharn,

Shinichiro Hattori, and Seiji Okada. Establishment of EGFP expressing highly immunodeficient nude mice optimized for *in vivo* bio-imaging. The 5th International Symposium on Carcinogenic Viral Infection, Immunity, and Cancer. 26-27 Feb., 2015

H. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

なし

PELの生存機構と治療の分子標的



Okada S et al. *Intractable Rare Dis Res*, 2014

Host factor (yellow box) — Therapy target (green box) — KSHV protein (red circle)

Primary Effusion Lymphoma においては、HHV-8/KSVHHIV-1 感染者においては、Epstein-Barr ウィルスや HHV-8 感染を起因とする悪性リンパ腫に罹患しやすい。これらのウィルス感染を起因とする悪性リンパ腫においては、NF-κB 経路が活性化していることから、NF-κB 経路の阻害薬が治療と予防に有効であることが示唆される。

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
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
永井宏和	ホジキンリンパ腫	日本リンパ網内系学会教育委員会編	レベルアップのためのリンパ腫セミナー	南江堂	東京	2014	116-122
永井宏和	パーキットリンパ腫	日本リンパ網内系学会教育委員会編	レベルアップのためのリンパ腫セミナー	南江堂	東京	2014	164-169
永井宏和	永井宏和・限局期ホジキンリンパ腫の治療方針	金倉譲 木崎昌弘 鈴木律朗 神田善伸編	EBM血液疾患の治療2015-2016	中外医学社	東京	2014	319-323
岡田誠治	HIV感染症・AIDSにおける悪性腫瘍	満屋裕明編	最新医学別冊 新しい診断と治療のABC 65 HIV感染症とAIDS.	最新医学社	大阪	2014	82-90
萩原將太郎	HIV関連リンパ腫	佐藤隆美、藤原康弘、大山優編	What's new in Oncology	南山堂	東京	2015	In press
片野晴隆	HHV8関連多中心性Castleman病に発生する大細胞型B細胞性リンパ腫	森 茂郎 監修 大島孝一、竹内賢吾、田丸淳一、中村栄男、中村直哉、吉野正 編集	リンパ腫アトラス 改訂改題第4版	文光堂	東京	2014	152-153

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>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.</u>	Classification of AIDS-related lymphoma cases between 1987 and 2012 in Japan based on the WHO Classification of Lymphomas, fourth edition.	<i>Cancer Med</i>	3(3)	143-153	2014
<u>Katano H, Hishima T, Mochizuki M, Kodama Y, Oyaizu N, Ota Y, Mine S, Igari T, Ajisawa A, Teruya K, Tanuma J, Kikuchi Y, Uehira T, Shirasaka T, Koibuchi T, Iwamoto A, Oka S, Hasegawa H, Okada S, Yasuoka A</u>	The prevalence of opportunistic infections and malignancies in autopsied patients with human immunodeficiency virus infection in Japan.	<i>BMC Infect Dis</i>	14	229	2014
<u>Kojima Y, Hagiwara S, Uehira T, Ajisawa A, Kitanaka A, Tanuma J, Okada S, Nagai H.</u>	Clinical outcomes of AIDS-related Burkitt lymphoma: a multi-institution retrospective survey in Japan.	<i>Jpn J Clin Oncol.</i>	44(4)	318-23,	2014
Goto H, <u>Kojima Y</u> , Matsuda K, Kariya R, Taura M, Kuwahara K, <u>Nagai H</u> , <u>Katano H, Okada S.</u>	Efficacy of anti-CD47 antibody-mediated phagocytosis with macrophages against primary effusion lymphoma.	<i>Eur J Cancer.</i>	50(10)	:1836-46	2014
Goto H, Kudo E, Kariya R, Taura M, <u>Katano H, Okada S</u>	Targeting VEGF and interleukin-6 for controlling malignant effusion of primary effusion lymphoma.	<i>J Cancer Res Clin Oncol.</i>	141	465-474	2015
<u>Okada S, Goto H, and Yotsumoto M.</u>	Current status of treatment for primary effusion lymphoma.	<i>Intractable Rare Dis Res</i>	3(3)	65-74	2014
<u>Nagai H</u>	Recent advances in Hodgkin lymphoma: interim PET and molecular targeted therapy	<i>Jpn J Clin Oncol.</i>		Epub ahead of print]	2014

Morishima S, Nakamura S, Yamamoto K, Miyauchi H, Kagami Y, Kinoshita T, Onoda H, Yatabe Y, Ito M, Miyamura K, <u>Nagai H</u> , 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.	<i>Leuk Lymphoma.</i>		[Epub ahead of print]	2014
Kojima Y, Ohashi H, Nakamura T, Nakamura H, Yamamoto H, Miyata Y, Iida H, <u>Nagai H</u> .	Acute thrombotic thrombocytopenic purpura after pneumococcal vaccination.	<i>Blood Coagul Fibrinolysis</i>	25(5)	512-4,	2014
Yamada M, <u>Katano H</u> , Yotsumoto M, Hashimoto H, Muramatsu T, Shiotsuka M, Fukutake K, Kuroda M	Unique expression pattern of viral proteins in human herpesvirus 8-positive plasmablastic lymphoma: a case report	<i>Int J Clin Exp Pathol</i>	7	6415-6418	2014
<u>Ogawa Y</u> , Watanabe D, Hirota K, Ikuma M, Yajima K, Kasai D, Mori K, Ota Y, Nishida Y, <u>Uehira T</u> , 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	<i>Intern Med.</i>	53(24)	2805-9	2014
Yajima K, Uehira T, Otera H, Koizumi Y, Watanabe D, Kodama Y, Kuzushita N, Nishida Y, Mita E, Mano M, Shirasaka T.	A case of non-cirrhotic portal hypertension associated with anti-retroviral therapy in a Japanese patient with human immunodeficiency virus infection	<i>J Infect Chemother</i>	20(9)	582-5	2014
Ohnishi K, Sakamoto N, Kobayashi K, Iwabuchi S, Nakamura-Uchiyama F, Ajisawa A, Yamauchi Y, Takeshita N, Yamamoto Y, Tsunoda T, Yoshimura Y, Tachikawa N, Uehira T.	Subjective adverse reactions to metronidazole in patients with amebiasis	<i>Parasitol Int.</i>	63(5)	698-700	2014
Okasaki M1, Kubota K, Minamimoto R, Miyata Y, Morooka M, Ito K, Ishiwata K, Toyohara J, Inoue T, Hirai R, Hagiwara S, Miwa A.	Comparison of 11C-4'-thiothymidine, 11C-methionine, and 18F-FDG PET/CT for the detection of active lesions of multiple myeloma	<i>Ann Nucl Med. 2014 Nov 25</i>		In press	2015

Yotsu RR1, Hagiwara S, Okochi H, Tamaki T.	Case series of patients with chronic foot ulcers treated with autologous platelet-rich plasma	<i>J Dermatol</i>		In press	2015
Fujiwara S, Imadome K, and Takei M.	Modeling EBV infection and pathogenesis in new-generation humanized mice.	<i>Exp Mol Med</i>	47	e136	2015
Matsuda G, Imadome K-I, Kawano F, Mochizuki M, Ochiai N, Morio T, Shimizu N, and Fujiwara S.	Cellular immunotherapy with ex vivo expanded cord blood T cells in a humanized mouse model of EBV-associated lymphoproliferative disease.	<i>Immuno-therapy</i>	in press		2015
Yoshimori M, Imadome KI, Komatsu H, Wang L, Saitoh Y, Yamaoka S, Fukuda T, Kurata M, Koyama T, Shimizu N, Fujiwara S, Miura O, Arai A.	CD137 expression is induced by Epstein-Barr virus infection through LMP1 in T or NK cells and mediates survival promoting signals.	<i>PLoS ONE</i>	9 (11)	e112564	2014
Siddiquey MN, Nakagawa H, Iwata S, Kanazawa T, Suzuki M, Imadome KI, Fujiwara S, Goshima F, Murata T, Kimura H.	Anti-tumor effects of suberoylanilide hydroxamic acid on Epstein-Barr virus-associated T- and natural killer-cell lymphoma.	<i>Cancer Sci</i>	105 (6)	713-72	2014
Taura M, Kudo E, Kariya R, Goto H, Matsuda K, Hattori S, Vaeteewoottacharn K, McDonald F, Suico MA, Shuto T, Kai H, and <u>Okada S.</u>	COMMD1/Murr1 reinforces HIV-1 latent infection through I κ B- α stabilization.	<i>J Virol</i>	89(5)	2643-2658,	2015
Gotoh K, Kariya R, Alam MM, Matsuda K, Hattori S, Maeda Y, Motoyama K, Kojima A, Arima H and <u>Okada S.</u>	The antitumor effects of methyl- β -cyclodextrin against primary effusion lymphoma via the depletion of cholesterol from lipid rafts.	<i>Biochem Biophys Res Comm</i>	455(3-4)	285-289	2014
Gotoh K, Kariya R, Matsuda K, Hattori S, Vaeteewoottacharn K, and <u>Okada S.</u>	A novel EGFP-expressing Nude mice with complete loss of lymphocytes and NK cells to study tumor-host interactions.	<i>BioSci Trends</i>	8(4)	202-205	2014
Kariya R, Matsuda K, Gotoh K, <u>Vaeteewoottacharn K,</u> Hattori S, and <u>Okada S.</u>	Establishment of Nude mice with complete loss of lymphocytes and NK cells and Application for in vivo bio-imaging.	<i>In vivo</i>	28(5)	779-784	2014
Onodera R, Motoyama K, Tanaka N, Ohyama A, Okamatsu A, Higashi T, Kariya R, <u>Okada S,</u> and Arima H.	Involvement of Autophagy in Antitumor Activity of Folate-appended Methyl- β -cyclodextrin.	<i>Sci Rep</i>	4	4417	2014

Kuramitsu M, Okuma K, Yamagishi M, Yamochi T, Firouzi S, Momose H, Mizukami T, Takizawa K, Araki K, Sugamura K, Yamaguchi K, <u>Watanabe T</u> , Hamaguchi I.	Identification of TL-Om1, an ATL Cell Line, as a Reference Material for Human T-Lymphotropic Virus 1 Quantitative PCR.	<i>J Clin Microbiol</i>	53(2)	587-596	2015
Matsuda Y, Kobayashi-Ishihara M, Fujikawa D, Ishida T, <u>Watanabe T</u> , Yamagishi M.	Epigenetic Heterogeneity in HIV-1 Latency Establishment.	<i>Sci Rep</i>	5	7701	2015
Takahashi R; Yamagishi M, Nakano K, Yamochi T, Yamochi T, Fujikawa D, Nakashima M, Tanaka Y, Uchimaru K, Utsunomiya A, <u>Watanabe T</u> .	Epigenetic deregulation of <i>Ellis Van Creveld</i> confers robust Hedgehog signaling in adult T-cell leukemia.	<i>Cancer Sci</i>	105(9)	1160-1169	2014
今村顕史、加藤博史、照屋勝治、上平朝子、矢嶋敬史郎、 <u>四本美保子</u> 、 <u>岡田誠治</u> 、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
<u>永井宏和</u>	ホジキンリンパ腫の治療	臨床血液	55(10)	1941-51	2014
<u>永井宏和</u>	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
<u>上平朝子</u> 、西田恭治。	連載 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	化学療法領域	30(12)	2152-9	2014
吉岡巖、金宮健翁、木下竜弥、鄭則秀、原田泰規、 <u>上平朝子</u> 、白阪琢磨、岡聖次。	抗HIV薬Atazanavir内服患者に発生した尿路結石症の検討	泌尿器外科	27(11)	1823-7	2014
笠井大介、廣田和之、伊熊素子、 <u>小川吉彦</u> 、矢嶋敬史郎、渡邊大、西田恭治、 <u>上平朝子</u> 、白阪琢磨。	HIV感染症患者に合併した結核に関する検討	日本呼吸器学会誌	4(1)	66-71	2015