

総 説

HIV 関連悪性リンパ腫

HIV-related Lymphoma : Treatment in Combination with HAART

味 澤 篤

Atsushi AJISAWA

東京都立駒込病院感染症科

Department of Infectious Diseases, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital

キーワード : HIV, AIDS, lymphoma, HAART, CYP3A

日本エイズ学会誌 5 : 169-173, 2003

はじめに

Human immunodeficiency virus (HIV) 感染症に関連した悪性疾患としてカポジ肉腫, 悪性リンパ腫 (非ホジキン悪性リンパ腫, 原発性中枢神経リンパ腫およびホジキン病), 浸潤性子宮頸癌が有名である。カポジ肉腫や原発性中枢神経リンパ腫はその頻度が減少してきているのに対し非ホジキン悪性リンパ腫はむしろ国内でも増加傾向にある。また節外性の非ホジキン悪性リンパ腫から HIV 感染が判明する症例も増加してきている。ここでは HIV 関連悪性リンパ腫の疫学および特徴を簡単に述べ, HIV 関連非ホジキン悪性リンパ腫の治療の変遷と実際について考えてみたい。

疫 学

CD4 陽性細胞数 (CD4+) < 200 個/ μ L あるいは acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) 指標疾患発症後に, 悪性リンパ腫が生じる相対危険度は, immunoblastic lymphoma が 627x で, diffuse large-cell lymphoma で 145x とされる^{1,2)}。同様に T 細胞リンパ腫の危険度も増加する³⁾。多くの日和見感染症, カポジ肉腫および原発性中枢神経リンパ腫が highly active antiretroviral therapy (HAART) により減少してきているのに対し中枢神経以外のリンパ腫の発生率に変化はない⁴⁾。また AIDS 指標疾患に占める割合も有意に増加してきている⁵⁾。

カポジ肉腫が男性同性愛者によく見られるのに対し, 悪性リンパ腫はあらゆる層にみられる⁶⁾。米国ロサンゼルスにおける 1982 年から 1998 年に発生した 396 例の HIV 関連悪性リンパ腫についての検討でも, 1998 年には明らか

にラテン・ヒスパニック系女性で増加していた。また悪性リンパ腫の生存期間には変化が見られなかった⁷⁾。ロンドンにおける同様な研究でも生存期間に変化は見られなかった⁸⁾。

HIV 関連悪性リンパ腫の特徴

HIV 関連悪性リンパ腫は原則として HIV 感染症の進行した状態で生じる合併症である。前述のように CD4 < 200 あるいは AIDS の既往を持つ患者に生じ, 原発性中枢神経リンパ腫は CD4+ が 50 個/ μ L で, 中枢神経以外のリンパ腫は CD4+ が 150-200 個/ μ L で発症することが多い。組織形としては B 細胞腫瘍が多く, 診断時に既に病期が進行していることが多い。原発性中枢神経リンパ腫の 100%, 中枢神経以外のリンパ腫の 30-40% に EBV の関与を認める。

臨床症状では, いわゆる「B 症状」, 発熱, 夜間盗汗および 10% 以上の体重減少を高頻度 (75-85%) に認める。中枢神経, 消化管, 骨髄, 肝臓, 肺, 副腎など節外臓器に高頻度に発生する。骨髄および中枢神経系への浸潤も, 非 HIV 感染悪性リンパ腫に比べ高率に生じる^{1,6)}。

また非 HIV 感染悪性リンパ腫における cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine および prednisone (CHOP) 療法のような標準的な治療法が, 確立されていない。

HIV 関連悪性リンパ腫の予後

HIV 関連悪性リンパ腫の予後不良因子として,

1. CD4+ < 100 個/ μ L
2. 病期 Stage III or IV
3. 年齢 35 歳以上
4. PS 不良 KS \leq 70
5. AIDS 発症
6. 静脈麻薬常用者
7. LDH 高値

著者連絡先 : 味澤 篤 (〒113-8677 東京都文京区本駒込 3-18-22 東京都立駒込病院感染症科)
Fax : 03-3824-1552

2003 年 7 月 25 日受付

が HAART 導入以前には挙げられていたが⁹⁾, HAART 導入後は, HAART への良好な反応 (HIV-RNA が 200 copies/ml 以下にコントロールされ, かつ CD4+ が 30% 以上増加) が, 悪性リンパ腫の完全寛解率 (CR) と有意に関係していることが明らかとなった¹⁰⁾. さらに多変量解析を行ったところ悪性リンパ腫の CR の有無, HAART への良好な反応および化学療法の投与量の 3 つが各々独立に, 患者の生存と関与していた。

HIV 関連非ホジキン悪性リンパ腫の治療

HAART 導入前

1990 年代初期までの HIV 関連非ホジキン悪性リンパ腫は表 1 に示したようにさまざまな化学療法が行われていたが, いずれも不十分な成績であった¹⁴⁾. 完全寛解率 (CR) は 50% 前後で生存期間も 6 から 11 カ月に過ぎなかった。生存期間が短い原因としては悪性リンパ腫自体のコントロールが十分できないことに加えて, HIV 感染症に伴う日和見感染症の合併が高率に生じることがあげられた⁶⁾. AIDS clinical trial team (ACTG 142) によって行われた HAART 以前の m-BACOD 療法 (表 2) では, standard dose では有意に重篤な骨髄障害などを生じるうえに, 治療

効果も生存率にも有意差が見られなかった^{15,16)}。

Sparano らは表 3 に示したレジメをもちい cyclophosphamide, doxorubicin および etoposide による 24 時間持続点滴静注法 (infusional IDE 療法) をもちいて治療したところ CD4+ 低値, PS 不良などにもかかわらず優れた CR および生存期間延長がみられ注目を浴びた。

HAART 導入後

前述の IDE 療法はその後症例が追加され, HIV 関連悪性リンパ腫 107 例に施行された¹⁷⁾. 48 例は ddI 単独投与で, 59 例は HAART を併用した。両群とも CR 率 (44%) には変化なかったが, HAART 群で生存期間の延長を認めた (表 4 参照)。

Ratner らは HAART (Stavudine, lamivudine および indinavir) を併用した CHOP 療法で, 投与量を low-dose 群と standard dose 群に分け比較した。CR 率は standard-dose が 48% と low-dose 群の 30% より高かった。一方 grade III あるいは IV の白血球減少を low-dose 群では 25%, G-CSF を併用した standard-dose 群では 12% に認めたが, 特に HAART 併用による副作用はみられず, 日和見感染症の合併もほとんどみられなかった¹⁸⁾。

Little らは表 5 に示したレジメに従って etoposide, pred-

表 1 HIV 関連非ホジキン悪性リンパ腫の化学療法¹⁴⁾

Treatment	No. of Patients	CD4+ counts (cells/ μ L)	Prior AIDS	Karnofsky PS	Extranodal Disease	Bone Marrow-Positive	CR	Survival (mo)	Ref.
m-BACOD	13	368	NR	70	11 (85%)	2 (15%)	7 (54%)	11	11
COMET-A	38	164	8 (21%)	75	25 (66%)	NR	19 (50%)	6	12
CHOP	30	200-290	4 (13%)	84	21 (70%)	7 (23%)	16 (53%)	8.0-11.4	13
Low dose m-BACOD	42	150	8 (23%)	>80	23 (66%)	6 (17%)	16 (38%)	6.6	15
infusional CDE	12	87	1 (8%)	60	10 (83%)	3 (25%)	8 (67%)	17.4	14

表 2 HIV 関連悪性リンパ腫に対する m-BACOD 療法の投与量に関する比較 (ACTG142)

	Standard Dose	Low Dose	P Value
No. of patients	81	94	—
CR	52%	41%	NS
Median survival (mo)	7.75	8.75	NS
Grade III 以上の toxicity	70%	51%	0.008
<500/ μ L の好中球減少	69%	50%	0.007
日和見感染の合併	23%	22%	NS

文献 16 より

表 3 Infusional CDE 療法のレジメ

1. Cyclophosphamide 200 mg/m²/day × 4 days
2. Doxorubicin 12.5 mg/m²/day × 4 days
3. Etoposide, 60 mg/m²/day × 4 days

骨髄浸潤あるいは組織形がバーキットリンパ腫であれば, 頭蓋内照射を行う
日和見感染予防として ST 合剤およびフルコナゾールを用いる
白血球減少に対しては適宜 G-CSF を用いる
3 週間ごとに 6 コース繰り返す

表 4 HIV 関連非ホジキン悪性リンパ腫の化学療法と抗 HIV 療法

Treatment	No. of patients	Median CD4+ counts (cells/ μ L)	CR (%)	Median survival (mo)	Long term survival (mo)	Antiretroviral therapy	Ref.	
m-BACOD	Low dose	94	100	41	8.8	24 (11%)	ZDV	9, 16
	Standard dose	81	107	52	7.8	24 (7%)		
infusional CDE	Pre HAART	48	78	44	8.2	12 (48%)	ddI HAART	17
	Post HAART	59	227	44	17.8	12 (55%)		
CHOP	Low dose	40	138	30	16.3	Not available	d4T/3TC/IDV	18
	Standard dose	23	122	48	Not available			
EPOCH		39	—	74	Not reached	53 (60%)	HAART Suspension	19
infusional CDE with rituximab		30	132	86	Not reached	24 (80%)	HAART	20

nison, vincristine, cyclophosphamide および doxorubicin による 24 時間持続点滴静注法 (EPOCH 療法) をもちいて治療を行った。CR が 74%, 53 カ月の時点で 60% の生存を認めた¹⁹⁾。現在米国では HIV 関連非ホジキンリンパ腫の標準的な治療と考えられている。EPOCH 療法では化学療法施行中は、HAART は一時中断する。特に日和見感染症の増加はなく、化学療法後の HAART 再開で CD4 は 12 カ月後、HIV-RNA は 3 カ月後に中断前の値に戻った。しかし grade IV の白血球減少が 29% にみられ、12% は発熱も伴った。

Tirelli らは Infusional CDE 療法に rituximab を組み合わせ、HAART および G-CSF を併用した phase I / II 治験を施行した。CR は 82% で 24 カ月の時点で 80% の生存を認めた。Grade III 以上の副作用として好中球減少が 79%、貧血 45%、血小板減少 34%、細菌感染 34%、日和見感染症 7% および粘膜障害 17% を認められた。29 例中 3 例が、持続する血小板減少 (2 例) および脳出血 (1 例) で治療を中断した²⁰⁾。

HIV 関連非ホジキン悪性リンパ腫の再発治療

表 6 に示したようなレジメが試みられている²¹⁻²³⁾。ESHAP 療法の生存期間が 7.1 カ月と最も優れていたが、再発例の予後はきわめて不良である。

HIV 関連悪性リンパ腫治療における注意点

HAART 導入以前には標準的な投与量で化学療法を行っても、重篤な骨髄障害および日和見感染症の合併により十分な治療効果を得ることができなかった。それに対し HAART 導入により標準的な投与量でも骨髄障害および日和見感染症の合併をコントロールすることができるよう

表 5 EPOCH 療法のレジメ

1. Etoposide 50 mg/m ² /day continuously intravenous (civ) × 4 days
2. Vincristine 0.4 mg/m ² /day civ × 4 days
3. Doxorubicin 10 mg/m ² /day civ × 4 days
4. Cyclophosphamide 187 mg/m ² IV on day 5 for CD4+ < 100 cells/mm ³ or 375 mg/m ² IV on day 5 for CD4+ > / = 100 cells/mm ³
5. Prednisone 60 mg/m ² orally, days 1-5
6. G-CSF : start on day 6
3 週間ごとに 6 コース繰り返す

表 6 HIV 関連非ホジキン悪性リンパ腫のサルベージ療法

Treatment	No. of patients	CR (%)	Median survival (mo)	Ref.
infusional CDE	40	10	4.0	21
VP-16, prednimustine and mitoxantrone	19	26	2.0	22
ESHAP	13	31	7.1	23

になった。

しかし抗 HIV 薬と抗腫瘍薬には相互作用があり、重篤な副作用をきたす場合がある。核酸系逆転写酵素阻害薬では一般的に抗腫瘍薬との相互作用は少ないが、Zidovudine は抗腫瘍薬の骨髄毒性のリスクを増大させることが知られている²⁴⁾。非核酸系逆転写酵素阻害薬である Efavirenz および nevirapine は、肝臓において cytochromes P 450-3A

表 7 抗腫瘍薬の代謝経路

Vincristine	主に肝ミクロソームの cytochromes P450-3A (CYP3A) で代謝される
Cyclophosphamide	主に肝ミクロソームの CYP2B6 で代謝される
Doxorubicin	細胞内に存在する NADPH 依存性の aldo-ketoreductase および microsomalglycosidase で代謝される
Etoposide	32~61% は未変化のまま尿より排泄される
Prednisone	主に肝代謝で CYP3A4 が関与する

(CYP3A) を誘導する。その結果として抗腫瘍薬の代謝亢進および抗腫瘍薬の血中濃度低下を生じさせ、さらには抗腫瘍効果の減弱を引き起こす可能性がある。プロテアーゼ阻害薬は CYP3A を強力に阻害するため、抗腫瘍薬の代謝が低下し、抗腫瘍薬の血中濃度上昇および副作用増強を引き起こす。プロテアーゼ阻害薬の CYP3A 阻害作用は、報告²⁵⁻²⁷⁾により異なるが、RTV>IDV=APV>NFV>=SQV の順序と考えられている。実際、筆者も EPOCH 療法と Lopinavir/RTV を含んだ HAART を併用したところ、vincristine の血中濃度増加によると考えられる重篤な麻痺性腸閉塞を経験した²⁸⁾。

また CYP3A は関与しないが、indinavir を含んだ HAART 療法で cyclophosphamide のクリアランスが 1.5 倍延長したという報告もある¹⁸⁾。HIV 関連悪性リンパ腫の治療に用いられる主たる抗腫瘍薬の代謝経路 (表 7) を理解しておくことが重要である。

最 後 に

HIV 関連悪性リンパ腫の治療は、非 HIV 悪性リンパ腫とは異なった面があり、また標準的な治療も定まっていない。HAART 導入以後、HIV 関連悪性リンパ腫の治療成績も向上してきているが、抗 HIV 薬との相互作用の問題あるいは日本人での指摘投与量の問題など解決すべき点が多く残されている。

文 献

- 1) Grulich AE, Wan X, Law MG, *et al.* : B cell stimulation and prolonged immune deficiency are risk factors for non-Hodgkin's lymphoma in people with AIDS. *AIDS* 14 : 133-140, 2000.
- 2) Cote TR, Biggar RF, Rosenberg PS, *et al.* : Non-Hodgkin's lymphoma among people with AIDS : Incidence, presentation and public health burden. *Int J Cancer* 73 : 645-650, 1997.
- 3) Biggar RJ, Engels EA, Frisch M, Goedert JJ : Risk of T cell lymphomas in persons with AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr* 26 : 371-376, 2001.
- 4) Ledergerber B, Telenti A, Egger M : Risk of HIV related Kaposi's sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma with potent antiretroviral therapy : Prospective cohort study. *Swiss HIV Cohort Study. BMJ* 319 : 23-24, 1999.
- 5) Mocroft A, Katlama C, Johnson AM, *et al.* : AIDS across Europe, 1994-1998 : The EuroSIDA study. *Lancet* 356 : 291-296, 2000.
- 6) Levine AM : Acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma. *Blood* 80 : 8-20, 1992.
- 7) Levine AM, Seneviratne L, Espina BM, *et al.* : Evolving characteristics of AIDS-related lymphoma. *Blood* 96 : 4084-4090, 2000.
- 8) Matthews GV, Bower M, Mandalia S, Powles T, Nelson MR, Gazzard BG : Changes in AIDS-related lymphoma since the introduction of highly active antiretroviral therapy. *Blood* 96 : 2730-2734, 2000.
- 9) Straus DJ, Huang J, Testa MA, Levine AM, Kaplan LD : Prognostic factors in the treatment of human immunodeficiency virus-associated non-Hodgkin's lymphoma : analysis of AIDS Clinical Trials Group protocol 142-low-dose versus standard-dose m-BACOD plus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *National Institute of Allergy and Infectious Diseases. J Clin Oncol* 16 : 3601-3606, 1998.
- 10) Antinori A, Cingolani A, Alba L, *et al.* : Better response to chemotherapy and prolonged survival in AIDS-related lymphomas responding to highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 15 : 1483-1491, 2001.
- 11) Gill PS, Levine AM, Krailo M, Rarick MU, Loureiro C, Deyton L, Meyer P, Rasheed S : AIDS-related malignant lymphoma : results of prospective treatment trials. *J Clin Oncol* 5 : 1322-1328, 1987.
- 12) Kaplan LD, Abrams DI, Feigal E, McGrath M, Kahn J, Neville P, Ziegler J, Volberding PA : AIDS-associated non-Hodgkin's lymphoma in San Francisco. *JAMA* 261 : 719-724, 1989.
- 13) Kaplan LD, Kahn JO, Crowe S, Northfelt D, Neville P, Grossberg H, Abrams DI, Tracey J, Mills J, Volberding PA : Clinical and virologic effects of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients receiving chemotherapy for human immunodeficiency virus-associated non-Hodgkin's lymphoma : results

- of a randomized trial. *J Clin Oncol* 9 : 929-940, 1991.
- 14) Sparano JA, Wiernik PH, Strack M, Leaf A, Becker N, Valentine ES : Infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide in human immunodeficiency virus- and human T-cell leukemia virus type I-related non-Hodgkin's lymphoma : a highly active regimen. *Blood* 15 : 2810-2815, 1993.
 - 15) Levine AM, Wernz JC, Kaplan L, *et al.* : Low dose chemotherapy with central nervous system prophylaxis and zidovudine maintenance in AIDS-related lymphoma : A prospective multi-institutional trial. *JAMA* 266 : 84-88, 1991.
 - 16) Kaplan LD, Straus DJ, Testa MA, *et al.* : Randomized trial of standard-dose versus low-dose mBACOD chemotherapy for HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 336 : 1641-1648, 1997.
 - 17) Sparano JA, Lee S, Henry DH, Ambinder RF, Von Roenn J, Tirelli U : Infusional cyclophosphamide, doxorubicin and etoposide in HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma : A review of the Einstein, Aviano, and ECOG experience in 182 patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 23 : A11. Abstract S15, 2000.
 - 18) Ratner L, Lee J, Tang S, *et al.* : Chemotherapy for HIV associated non-Hodgkin's lymphoma in combination with highly active anti-retroviral therapy. *J Clin Oncol* 19 : 2171-2178, 2001.
 - 19) Little RF, Pittaluga S, Grant N, Steinberg SM, Kavlick MF, Mitsuya H, Franchini G, Gutierrez M, Raffeld M, Jaffe ES, Shearer G, Yarchoan R, Wilson WH : Highly effective treatment of acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma with dose-adjusted EPOCH : impact of antiretroviral therapy suspension and tumor biology. *Blood* 15 ; 101 : 4653-4659, 2003.
 - 20) Tirelli U, Spina M, Jaeger U, Nigra E, Blanc PL, Liberati AM, Benci A, Sparano JA : Infusional CDE with rituximab for the treatment of human immunodeficiency virus-associated non-Hodgkin's lymphoma : preliminary results of a phase I/II study. *Recent Results Cancer Res* 159 : 149-153, 2002.
 - 21) Spina M, Vaccher E, Juzbasic S, Milan I, Nasti G, Talamini R, Fasan M, Antinori A, Nigra E, Tirelli U : Human immunodeficiency virus-related non-Hodgkin lymphoma : activity of infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide as second-line chemotherapy in 40 patients. *Cancer* 92 : 200-206, 2001.
 - 22) Tirelli U, Errante D, Spina M, *et al.* : Second line chemotherapy in HIV-related non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 77 : 2127-2131, 1996.
 - 23) Bi J, Espina BM, Tulpule A, Boswell W, Levine AM : High dose cytosine arabinoside and cisplatin regimens as salvage therapy for refractory or relapsed AIDS related non-Hodgkin's lymphoma. *J Acquir Immune Defic Syndr* 28 : 416-421, 2001.
 - 24) Gill PS, Rarick MU, Brynes RL, Causey D, Levine AM : Azidothymidine and bone marrow failure in AIDS. *Ann Intern Med* 107 : 502-505, 1987.
 - 25) Lillibridge JH, Liang BH, Kerr BM, Webber S, Quart B, Shetty BV, Lee CA : Characterization of the selectivity and mechanism of human cytochrome P450 inhibition by the human immunodeficiency virus-protease inhibitor nelfinavir mesylate. *Drug Metab Dispos* 26 : 609-616, 1998.
 - 26) von Moltke LL, Greenblatt DJ, Grassi JM, Granda BW, Duan SX, Fogelman SM, Daily JP, Harmatz JS, Shader RI. Protease inhibitors as inhibitors of human cytochromes P450 : high risk associated with ritonavir. *J Clin Pharmacol* 38 : 106-111, 1998.
 - 27) Williams GC, Sinko PJ : Oral absorption of the HIV protease inhibitors : a current update. *Adv Drug Deliv Rev* 39 : 211-238, 1999.
 - 28) 岡慎一, 味澤篤 : 第 16 回日本エイズ学会シンポジウム記録 臨床医学 Selected Papers. 日本エイズ学会誌 5 : 118-125, 2003.