

症例報告

HAART 併用化学療法を行った回盲部原発 AIDS 関連
悪性リンパ腫の 2 例加藤 哲朗, 佐藤 文哉, 堀野 哲也, 中澤 靖, 吉田 正樹, 小野寺 昭一
東京慈恵会医科大学感染制御部

目的: AIDS 関連リンパ腫は非 AIDS 患者の悪性リンパ腫と比較して節外原発・進行期の頻度が高いなどの特徴を有し, また確立された治療法がないのが現状である。今回我々は手術およびその後の highly active antiretroviral therapy (HAART) 併用化学療法が有効であった回盲部原発 AIDS 関連リンパ腫の 2 例を経験したので, 主に HAART と抗腫瘍薬との相互作用の考察を加えて報告する。

症例 1: 31 歳男性。2004 年 9 月 28 日に右下腹部痛にて前医入院。腹部 CT 上回盲部の壁肥厚を認め, 憩室炎の診断にて 9 月 30 日回盲部切除術が施行された。病理所見にて悪性リンパ腫 (diffuse large B-cell lymphoma ; DLBCL) と診断。当院血液内科紹介となったが, HIV 抗体陽性と判明し当科紹介。CD4 陽性リンパ球数は $187/\mu\text{L}$ 。11 月 17 日より Stavudine (d4T) + Lamivudine (3TC) + Nelfinavir (NFV) による HAART を開始し, 11 月 30 日より CHOP (Cyclophosphamide, Adriamycin, Vincristine, Prednisolone) 療法を開始。計 6 コース施行し完全寛解 (CR) となった。副作用は Grade III の骨髄抑制であった。

症例 2: 50 歳男性。2005 年末に体重減少を自覚。2006 年 3 月 7 日に下血にて前医入院。各種検査中に HIV 抗体陽性と判明し当院当科紹介。大腸内視鏡検査にて回盲部に易出血性の腫瘍性病変を認め, 生検にて悪性リンパ腫 (DLBCL) と診断。CD4 陽性リンパ球数は $197/\mu\text{L}$ 。3 月 19 日回盲部切除施行。術後の回復を待ち, 4 月 10 日より d4T + 3TC + Fosamprenavir (FPV) による HAART を開始し, 5 月 10 日より CHOP 療法を開始。計 6 コース施行し完全寛解 (CR) となった。副作用は Grade IV の骨髄抑制, Grade II の末梢神経障害であった。

結論: AIDS 関連リンパ腫の治療に際し, 抗腫瘍薬と HAART の併用の有用性が報告されているが, 使用薬物によっては相互作用によって重篤な副作用が出現することがある。今回の症例では HAART 併用によると思われる副作用の増強など認めず, かつ HIV 感染症のコントロールも良好であった。施行するには注意が必要であるが, 相互作用の少ない HAART レジメン施行下に行う化学療法は忍用可能かつ有用であると考えられた。

キーワード: AIDS 関連リンパ腫, 化学療法, HAART, 薬物相互作用

日本エイズ学会誌 11 : 34-39, 2009

緒言

AIDS 関連悪性リンパ腫は非 AIDS 患者の悪性リンパ腫と比較して節外原発の頻度が高く, いわゆる B 症状を伴いやすいことや進行期症例が多いなどの特徴を有し, 確立された治療法もないのが現状である。HIV 感染症患者は非感染者に比較してリンパ腫罹患の危険度が 100 倍以上ある¹⁾とされ, 各種日和見感染症と並んで重要な疾患である。今回我々は手術およびその後の highly active antiretroviral therapy (HAART) 併用化学療法が有効であった回盲部原発 AIDS 関連リンパ腫の 2 例を経験したので, 主に HAART と抗腫瘍薬との相互作用に関する考察を加えて報告する。

著者連絡先: 加藤哲朗 (〒105-8461 東京都港区西新橋 3-25-8
東京慈恵会医科大学感染制御部)

2008 年 7 月 7 日受付; 2008 年 12 月 25 日受理

症例

患者 1 : 31 歳男性。

2004 年 9 月 28 日に右下腹部痛にて前医入院。腹部 CT 検査 (図 1) にて回盲部の壁肥厚を認め保存的に治療されていたが改善せず, 憩室炎の診断にて 9 月 30 日回盲部切除術が施行された。手術検体の病理所見にて CD20 免疫染色も陽性であり, 悪性リンパ腫 (diffuse large B-cell lymphoma ; DLBCL) と診断 (図 2)。その後の治療目的に当院血液内科紹介となったが, HIV 抗体陽性と判明し当科紹介となった。頭部 MRI・ガリウムシンチグラフィは異常なく, 全身 CT では深頸部に equivocal なリンパ節腫大が認められた。検査所見上血算, LDH も含めて生化学は異常なし。CD4 陽性リンパ球数は $187/\mu\text{L}$ 。HIVRNA は 4.2×10^5 copies/mL であった。stage III の AIDS 関連リンパ腫と診断した。



図 1 症例 1 の腹部 CT。回盲部の全周性の肥厚を認める。

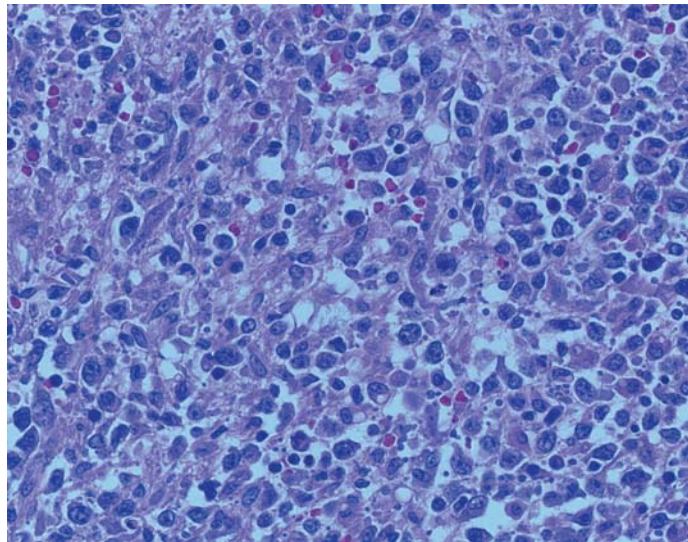


図 2 手術検体の病理学的所見。核小体が明瞭な大型のリンパ球様の細胞がびまん性に増殖している。

11月17日より Stavudine (d4T) + Lamivudine (3TC) + Nelfinavir (NFV) による HAART を開始し、11月30日より CHOP (Cyclophosphamide, Adriamycin, Vincristine, Prednisolone) 療法を開始。2コース目までは 50%、その後 75% に増量して 4 コース、計 6 コース施行し完全寛解 (CR) となった。副作用は Grade III の骨髄抑制であり、治療終了時の CD4 陽性リンパ球数は 295/ μ L。HIVRNA は < 50 copies/mL であった (図 3)。

患者 2 : 50 歳男性。

2005 年末に体重減少を自覚。2006 年 3 月 7 日に下血にて前医入院。各種検査中に HIV 抗体陽性と判明し当院当

科紹介となった。CT 検査では回盲部に腫瘍性病変を認め (図 4)、ガリウムシンチグラフィでも同部位に集積を認めた。大腸内視鏡検査にて回盲部に易出血性の腫瘍性病変を認め、生検にて悪性リンパ腫 (DLBCL) と診断 (図 5)。CD 20 免疫染色も陽性であった。検査所見上 CD4 陽性リンパ球数は 197/ μ L。HIVRNA は 8.8×10^4 copies/mL であった。stage II B の AIDS 関連リンパ腫と診断した。

3月19日回盲部切除施行。術後の回復を待ち、4月10日より d4T + 3TC + Fosamprenavir (FPV) による HAART を開始し、5月10日より CHOP 療法を開始。2コース目までは 50%、その後 75% に増量して 3 コース目を施行したが

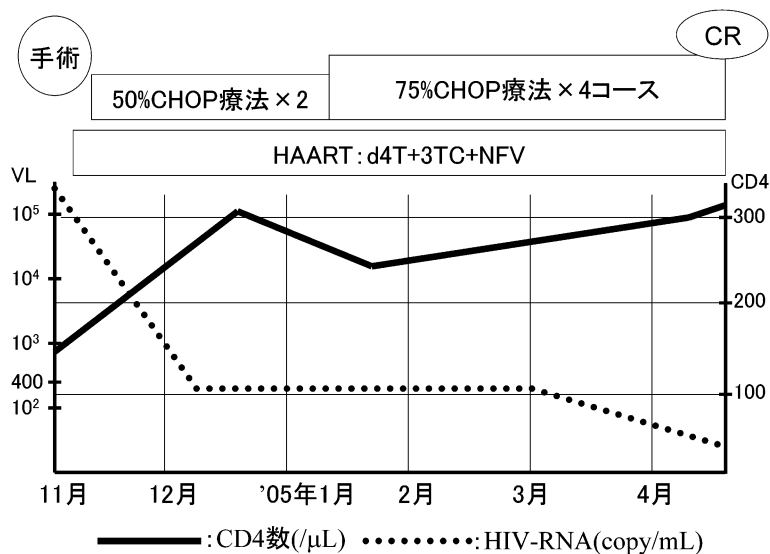


図 3 症例 1 経過



図 4 症例 2 の腹部 CT。回盲部から回腸末端部にかけての壁肥厚を認める。

Grade IV の副作用のため、4 コース目から再度 50% に減量し計 6 コース施行し完全寛解 (CR) となった。副作用は Grade IV の骨髄抑制, Grade II の末梢神経障害であり, 治療終了時の CD4 陽性リンパ球数は 152/μL。HIVRNA は < 50 copies/mL であった (図 6)。

2 症例とも現在再発を認めず外来通院中である。

考 察

悪性リンパ腫はカポジ肉腫や子宮頸癌と並んで AIDS 指標悪性疾患の一つに数えられている。HIV 感染症患者は一般集団に比較して 100 倍近くリンパ腫の罹患頻度が高いとされ, また HAART により各種日和見感染症やカポジ肉腫の発生頻度は減少しているが, 悪性リンパ腫の発生頻度

は変化がないことが報告されており²⁾, 今後重要な合併疾患・問題となっていくことが想定される。

各種治療法の開発や HAART の進歩, 支持療法の発達により AIDS 関連リンパ腫の予後は改善しつつあるが, 確立された標準的な治療法が未だにないのが現状である。

近年は, 抗腫瘍化学療法の際の HAART の有用性が報告されている。Vaccher らは CHOP like regimen における HAART 併用群での死亡率の有意な低下を³⁾, また Sparano らは AIDS 関連リンパ腫に対する化学療法において HAART を併用群と非併用群の比較では前者の成績が優れていると報告している⁴⁾。抗 HIV 療法を併用することによって高ウイルス血症を改善し, それに伴う造血機能低下の改善やより早期の免疫機能回復が見込まれる。

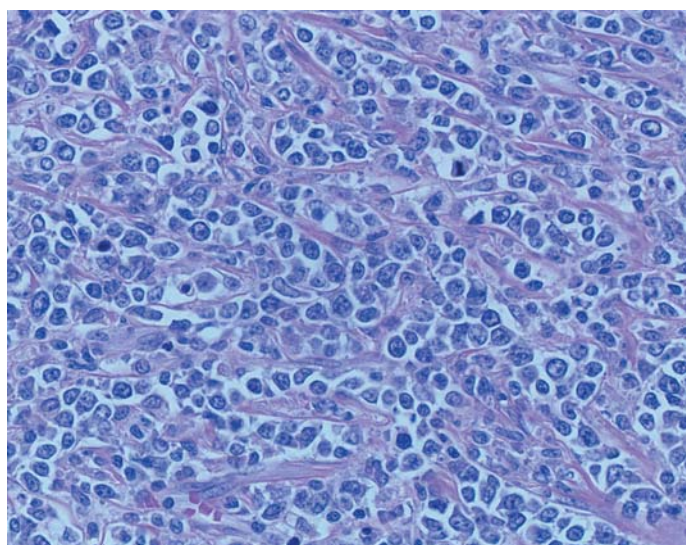


図 5 大腸内視鏡下に行った同部位の生検の病理学的所見。大型の核を持つリンパ腫細胞が間質内にびまん性に増殖している。

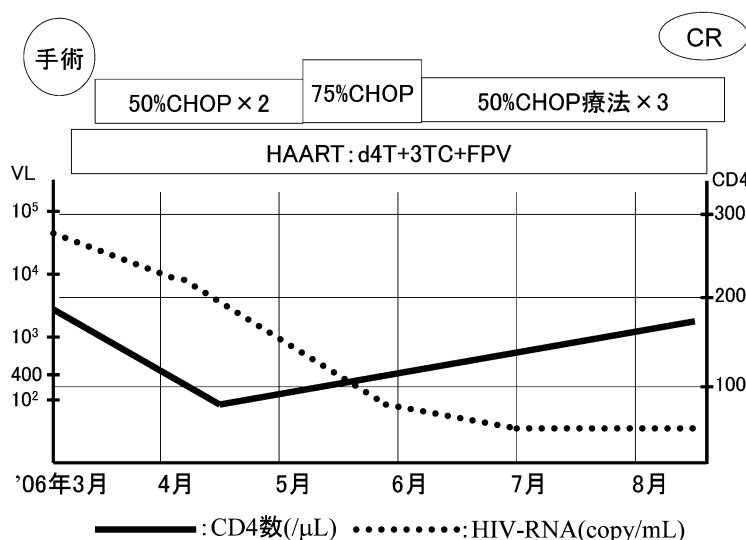


図 6 症例 2 経過

しかし HAART 同時併用の腫瘍化学療法を行う際には薬物相互作用やそれに伴う副作用の増強などが起こりうる。本稿では主にその際の注意すべき点を中心に考察する。一般に HIV 感染症患者は非 HIV 感染症患者に比較して造血能が劣ることが知られており⁵⁾、リンパ腫に対する化学療法中の骨髄抑制はほぼ必発である。従って副作用として骨髄抑制が起こりやすい Zidovudine (AZT) を核酸系逆転写酵素阻害剤 (NRTI) として選択することは避けるべきと考える。また Tenofovir (TDF) は腎機能障害をきたすことがあり、腫瘍崩壊症候群など腎障害を来す場合は注意を要する。

非逆転写酵素阻害剤 (NNRTI) に関しては肝臓における薬物代謝酵素の一つである CytochromeP4503A4 (CYP3A4) を誘導し、併用薬の代謝を促進する場合があります、注意すべきと考える。

一方プロテアーゼ阻害剤 (PIs) は CYP3A4 阻害作用を有し、同時併用によってこの酵素が代謝に関わる抗腫瘍薬の血中濃度を上昇させることが知られている。悪性リンパ腫の治療に用いられる Vincristine (VCR) をはじめとする Vinca Alkaloid 系抗腫瘍薬もその一つである。この併用によって VCR の血中濃度が上昇し、副作用である末梢神経障害が増強する可能性がある。一般に PIs は、併用薬の肝

臓での代謝を阻害することが知られている。CYP3Aの阻害作用はPIs間で異なるが、報告によるとRitonavir (RTV)が最も強く、Amprenavir (APV), Indinavir (IDV), NFV, saquinavir (SQV)と続く⁶⁾。なかでもRTVは非常に強いCYP3A4阻害作用を持ち、RTVを含むLopinavir/Ritonavir (LPV/RTV)などを併用した化学療法にてイレウスを起こした報告もある⁷⁾。

本症例ではいずれもHAART併用下に抗腫瘍薬を投与したが、その際には相互作用を少なくする目的でCYP3A4阻害作用の最も強いRTVを含まないレジメンを選択し、重篤な副作用を認めずに化学療法を施行することができた。またHIV感染症のコントロールも良好であった。

結 論

AIDS関連リンパ腫治療の際のHAARTと化学療法の併用では使用薬物によっては相互作用によって重篤な副作用が出現することがある。本症例ではHAART併用によると思われる副作用の増強など認めず、かつHIV感染症のコントロールも良好であった。施行する際には注意が必要であり、また今後の症例の蓄積が必要であると思われるが、ウイルス学的に有効な、RTVを含まないHAART施行下に行う化学療法は忍用可能かつ有用であると考えられた。

(なお本稿の要旨は第21回日本エイズ学会学術集会(2007年広島)において発表したものである。)

文 献

- 1) Cote TR, Bigger RJ, Rosenberg PS, Devesa SS, Percy C, Yellin FJ, Lemp G, Hardy C, Geodert JJ, Blattner WA : Non-Hodgkin's lymphoma among people with AIDS : Incidence, presentation and public health burden. *Int J Cancer* 73 : 645-650, 1997.
- 2) 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.
- 3) Vaccher E, Spina M, di Gennaro G, Talamini R, Nasti G, Schioppa O, Vultaggio G, Tirelli U : Concomitant cyclophosphamide, doxorubicin and prednisone chemotherapy plus highly active antiretroviral therapy in patients with human immunodeficiency virus-related non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 91 : 155-163, 2001.
- 4) Sparano JA, Lee S, Chen MG, Nazeer T, Einzig A, Ambinder RF, Henry DH, Malano J, Li T, Von Roenn JH : Phase II trial of infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma : an Eastern Cooperative Oncology Group Trial (E1494). *J Clin Oncol* 15 ; 22 (8) : 1491-1500, 2004.
- 5) Moses AV, Williams S, Heneveld ML, Strussenberg J, Rarick M, Loveless M, Bagby G, Nelson JA : Human immunodeficiency virus infection of bone marrow endothelium reduces induction of stromal hematopoietic growth factors. *Blood* 87 : 919-925, 1996.
- 6) Granfors MT, Wang JS, Kajosaari LI, Laitila J, Neuvonen PJ, Backman JT : Differential inhibition of cytochrome P450 3A4, 3A5 and 3A7 by five human immunodeficiency virus (HIV) protease inhibitors in vivo. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 98 (1) : 79-85, 2006.
- 7) 加藤哲朗, 味澤篤, 菅沼明彦, 今村顕史, 根岸昌功, 鈴木瑞佳, 笠井大介, 倉井大輔, 皿谷健 : AIDS合併悪性リンパ腫におけるEPOCH療法の臨床的検討. 第16回日本エイズ学会学術集会・総会シンポジウム14-4, 2002.

Two Cases of AIDS-Related Malignant Lymphoma of the Cecum

Tetsuro KATO, Fumiya SATO, Tetsuya HORINO, Yasushi NAKAZAWA,
Masaki YOSHIDA and Shouichi ONODERA

Department of Infection Control and Prevention, Jikei University School of Medicine

Objective : AIDS-related Lymphoma (ARL) is one of the most common malignant diseases in HIV patients. The characteristics are more aggressive and extranodal involvement. We report two cases of ARL of the cecum successfully treated with surgery, chemotherapy and highly active antiretroviral therapy (HAART).

Case1 : A 31-year-old man was admitted to our hospital because of the pathological diagnosis of malignant lymphoma (diffuse large B-cell lymphoma ; DLBCL) by ileocecal resection. HIV infection was confirmed at our hospital. We started HAART consisting of Stavudine (d4T), Lamivudine (3TC), Nelfinavir (NFV) and CHOP (Cyclophosphamide, Adriamycin, Vincristine, and Prednisolone) therapy. Complete Response was achieved after six cycles of chemotherapy. Grade III neutropenia was observed as the adverse event.

Case2 : A 50-year-old man was admitted to our hospital because of refractory melena and HIV-positive status. Colonoscopy showed thickened mucosa of the cecum, and a biopsy specimen revealed malignant lymphoma (DLBCL). After ileocecal resection, we started HAART consisting of d4T, 3TC, and Fosamprenavir (FPV), followed by CHOP therapy. Complete Response was achieved after six cycles of chemotherapy. Grade IV neutropenia and Grade II neuropathy were observed as the adverse events.

Conclusion : Recently, the effectiveness of chemotherapy concurrently with HAART for ARL was reported in some literature. But increased toxicity was also indicated because of the ability of protease inhibitor to inactivate cytochrome3A4 enzyme, which metabolizes some cytotoxic drugs. In our cases, such treatment was effective and feasible. In similar situation, chemotherapy with an anti-retroviral agent must be carefully considered, and carefully depending on the type of drugs.

Key words : AIDS-related lymphoma, chemotherapy, HAART, drug interactions