

## 第23回日本エイズ学会シンポジウム記録

## 「HIV-1 感染と悪性腫瘍」

## HIV-1 Infection and AIDS-associated Malignancies

岡田 誠治<sup>1)</sup>, 片野 晴隆<sup>2)</sup>, 萩原将太郎<sup>3)</sup>, 永田 安伸<sup>4)</sup>, 安岡 彰<sup>5)</sup>Seiji OKADA<sup>1)</sup>, Harutaka KATANO<sup>2)</sup>, Shotaro HAGIWARA<sup>3)</sup>,  
Yasunobu NAGATA<sup>4)</sup> and Akira YASUOKA<sup>5)</sup><sup>1)</sup> 熊本大学エイズ学研究中心, <sup>2)</sup> 国立感染症研究所感染病理部, <sup>3)</sup> 国立国際医療研究センター血液内科, <sup>4)</sup> がん・感染症センター都立駒込病院感染症科, <sup>5)</sup> 長崎大学病院感染制御教育センター

## 1. はじめに

HIV-1 感染者では、非感染者に比べて悪性腫瘍の合併率が高いことが知られている。エイズ指標疾患としてのカポジ肉腫、非ホジキンリンパ腫、浸潤性子宮癌の合併は特に高率であり、CD4 細胞数が減少している HIV-1 感染者においては、カポジ肉腫と脳原発悪性リンパ腫の合併が著しく高い。近年、抗 HIV-1 薬多剤併用療法 (HAART) の普及により HIV-1 感染者の免疫状態が良好になり、日和見感染とカポジ肉腫の合併頻度は減少しているが、代わって様々な悪性腫瘍の合併頻度が増加し、新たな問題となっている。世界的には、肺癌・肝臓癌・肛門癌・ホジキンリンパ腫の合併頻度は有意に高く、非ホジキンリンパ腫とともに HIV-1 感染者の生命予後を脅かすものとなっている。本邦においては、浸潤性子宮癌の合併は少ないが、新規 HIV-1 感染者の増加と共にカポジ肉腫・悪性リンパ腫を合併する患者数は増加しており、他の様々な悪性腫瘍の合併とともに今後大きな問題となることが予想されている。従って、HIV-1 感染に伴う悪性腫瘍の制御は HIV-1 感染者の生命予後を改善するうえで重要な課題である。HIV-1 感染者における悪性腫瘍の合併には、様々な要因 (社会的要因・薬剤乱用・同性愛・喫煙・飲酒など) が深く関与しているため、国や地域でその様相が異なる。

そこで本シンポジウムでは、本邦における HIV-1 感染者の悪性腫瘍合併の現状を分析し、その問題点について議論し、HIV-1 感染に合併する悪性腫瘍の予防・治療の今後の方向性について考察した。

## 2. HIV の悪性腫瘍の動向 (安岡 彰)

## 1) 日和見合併症の増加

HIV の治療は ART (Anti-Retroviral Therapy) の普及に

著者連絡先: 岡田誠治 (〒860-0811 熊本市本荘 2-2-1 熊本大学エイズ学研究中心)

2010 年 4 月 26 日受付

より軌道に乗ったかのように見なされているが、エイズ動向委員会報告によれば HIV 感染者の数、さらには日和見感染症などを発症したことを意味するエイズ発症者の発生は年々増加しており、様々な合併疾患への対応は現在でも重要な課題である。エイズの診断は 23 の指標疾患の発症によってなされるが、HIV 診断から 7 日以内の報告であるエイズ動向委員会報告では日和見合併症の発生動向の全貌を知ることはできない。このため我々は厚生労働科学研究として全国エイズ診療拠点病院の協力により、日和見合併症の調査を行ってきた。これによると日和見合併症の発生は年々増加を続けており、特に最も頻度が高いニューモシスチス肺炎の数および割合が増加してきているのが特徴的である。また、それに続く疾患としてサイトメガロウイルス感染症、カンジダ症、結核があげられ、これらが日本で主要 4 疾患と位置づけられる。

## 2) エイズ指標悪性腫瘍の動向

さらに最近の特徴としてエイズ関連悪性腫瘍の増加があげられる。エイズ指標疾患の中に含まれる悪性腫瘍は悪性リンパ腫 (大細胞型、免疫芽球型または Burkitt 型)、脳リンパ腫、カポジ肉腫、子宮頸癌の 4 つである。このうち悪性リンパ腫は 1995 年の 3 例から 2007 年には 31 例と増加しており、年毎の日和見合併症の中で占める割合でも 1995 年の 1.0% から 2007 年には 6.5% とこの 10 年あまりで約 5 倍に増加した。カポジ肉腫も 1995 年の 8 例から 2007 年は 24 例となり、割合も 2.6% から 5.0% と 2 倍程度まで増加してきた。この結果、日本における日和見合併症の発生順位では前述の 4 大疾患に次いで第 5 位が悪性リンパ腫、第 6 位がカポジ肉腫となってきた。

## 3) 非指標悪性腫瘍の動向

ART の普遍化により HIV 感染者の予後が改善したものの、それと平行して指標疾患とは直接関係しない悪性腫瘍が目立つようになってきたといわれることから、日本における HIV 感染者での悪性腫瘍の発生動向を知るために、2007 年および 2008 年の日和見感染症調査に同梱して悪性

腫瘍の発生をさかのぼってアンケート調査した。

年毎の発生数は1999年までは年2例までの報告であったが2000年から徐々に増加し、2007年には36例もの報告が見られるようになっていた。2007年の発生数を元にエイズ動向委員会で報告されるエイズ発症者の数を用い、我々の日和見感染症報告数によって本調査の補足率を補正してHIV感染者の非指標悪性腫瘍の罹患率を求めたところ、2007年でHIV感染者10万人あたり311と算出された。これを動向委員会報告の年齢構成を用いて昭和60年モデル人口での年齢調整罹患率を求めると、人口10万人あたり790となった。2002年の日本人の人口10万人あたり年齢調整癌罹患率は国立がんセンターの統計で304と報告されていることから、HIV感染者は一般人口と比べて2.6倍罹患率が高いと計算された。

各種瘍毎の罹患率を日本人の罹患率と比較してみると、肝臓癌、肺癌、白血病ではHIV感染者が数倍罹患率が高かった。日本人での罹患率データがないが肛門部癌や睪丸・精巣腫瘍の罹患率も高値であった。罹患率に関する世界の報告を見ると、Hodgkin病、肛門部腫瘍、肺癌、肝臓癌などで罹患率が高いことが報告されており、日本でも同様の傾向にあることが確認された。一方白血病については日本での発生率の高さが際だっており、今後詳細な検討が必要と考えられた。

感染経路別に見ると医原性（主に凝固因子製剤による）感染者での肝臓癌、同性間性感染による患者での睪丸・精巣腫瘍と肛門部腫瘍の割合の高さが目立っていた。

発生時のCD4数の分布を見るとCD4数が低い患者での発生がやや多い傾向はあるものの、CD4数が600/ $\mu$ L以上でもある程度の発生が見られ、日和見感染症とは異なり広い分布を示した。

発生の年齢を見ると、50歳代が最頻値および中央値であり、次いで60歳代となっていた。これはHIV感染者の年齢構成と比較し高齢者で多い傾向がみられた。発生時期ではHIV診断後1年以上経過した慢性期に発見される例が3/4をしめた。腫瘍の予後も不良の傾向であった。

### 3. エイズ関連悪性リンパ腫（岡田誠治）

悪性リンパ腫は、HIV-1感染者に合併する悪性腫瘍のうち最も多いものの一つであり、エイズ指標疾患の一つとなっている。HIV-1感染者に合併するリンパ腫はどのほとんどがB細胞性リンパ腫であり、特に、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）とバーキットリンパ腫が多い。抗HIV-1薬多剤併用療法（HAART）の導入以来、非ホジキンリンパ腫、特にDLBCLと原発性中枢神経リンパ腫の合併率は減少している。しかし、本邦においてはHIV-1感染者の増加と共に非ホジキン病を発症する患者数はむしろ増加し

ているのが現状である。エイズに合併する悪性リンパ腫は悪性度が高いものが多く、様々なエイズ特有の合併症を伴うため治療が困難である。2007年の永井らによる全国調査の結果、本邦においては標準的治療法が確立しておらず、担当医が治療に苦慮している診療実態が明らかにされた<sup>1)</sup>。その結果を踏まえて、味澤らにより「エイズ関連非ホジキンリンパ腫（ARNHL）治療の手引き」が作成された<sup>2)</sup>。また、エイズリンパ腫の多施設共同臨床試験が開始されるなど、本邦におけるエイズリンパ腫治療標準化の体制が整いつつある。

原発性中枢神経リンパ腫は、HIV-1感染に合併して脳に限局して発症する予後不良のリンパ腫であり、組織型はほとんどがDiffuse Large B cell lymphoma（DLBCL）である。CD4数が低下している患者に多く、ほぼ100%にEBV感染が認められる。トキソプラズマ感染症との鑑別が問題になるが、PCR法による髄液中のEBVの確認と脳生検により診断が可能である。HAARTによるHIV-1感染のコントロールと放射線全脳照射が有効であるが、全脳照射を行った場合には、しばしば後遺症としての晩発性白質脳症が合併する。そのため、High dose MTX療法などの化学療法が検討されているが、日和見感染症合併などで全身状態の悪い場合には化学療法は、困難である。

永井らの報告<sup>3)</sup>によると、本邦においては、その半数がHIV-1感染症の診断を受ける前に発症しており、CD4数が低下してエイズが進行している例が多い。また、治療ではほとんど全脳照射が選択されているが、HAART時代に入り、PS良好例では、晩発性白質脳症の発症も少なく、予後も比較的良好になっている。

本邦においては、エイズ発症までHIV-1感染に気がつかない例が30%に認められる。その中で原発性脳リンパ腫や非ホジキン病を初発症状として来院し、HIV感染に気がつかない場合があり注意が必要である。原発性脳リンパ腫と一部の非ホジキン病は、免疫不全に伴うリンパ腫であり、HIV-1感染を適切にコントロールしていれば発症予防可能なことから、HIV-1の早期発見・早期治療によりエイズ関連悪性リンパ腫の発症を大幅に減らせることができると考えられる。

エイズリンパ腫の治療には、感染症科・血液科をはじめとする複数の診療科が関わるが多いため、その有機的な連携と集学的治療体制の構築が重要である。また、薬剤の代謝・副作用耐性などに関してはかなりの人種差があることから、今後、日本人に最適化された治療法の確立が必要である。

### 4. カポジ肉腫の臨床病理とHHV-8感染（片野晴隆）

カポジ肉腫はエイズに合併する悪性腫瘍としては悪性リ

ンパ腫と並んで頻度の高い疾患であり、エイズ患者の5%がカポジ肉腫を合併している。エイズ患者におけるカポジ肉腫の発症は男性同性愛者 (Men who have sex with men ; MSM) に限定され、女性や血液製剤による HIV 感染者でのカポジ肉腫発症はまれである。近年は新規 HIV 感染者の約7割が MSM であり、この数年でカポジ肉腫の発症率は急激に増加している。カポジ肉腫ではすべての症例でヒトヘルペスウイルス 8 (human herpesvirus 8, HHV-8/KSHV) が検出され、HHV-8 はカポジ肉腫の原因ウイルスと考えられている<sup>4)</sup>。

#### 1) カポジ肉腫の臨床病理学的特徴と HHV-8 の遺伝子型

これまで日本のカポジ肉腫の多数例を解析した研究がないことから、日本のカポジ肉腫および、HHV-8 関連疾患 (Primary effusion lymphoma および multicentric Castleman's disease) の臨床病理学的特徴を明らかにするため、国立感染症研究所感染病理部にコンサルトされた HHV-8 関連疾患 75 症例を対象とし、臨床病理学的解析及び、HHV-8 の遺伝子解析を行った<sup>5)</sup>。その結果、エイズ関連カポジ肉腫は非エイズ例に比べ発症年齢が有意に若く、また、エイズ関連は全例男性である点が大きな特徴であった。HHV-8 の遺伝子型は A-F の 6 種類が知られるが、日本の症例からは遺伝子型 A, C, D が検出され、B, F は見られなかった

(図 1)。日本のエイズ関連カポジ肉腫、HHV-8 関連疾患からは遺伝子型 A と C が主に検出され、非エイズ関連症例からは遺伝子型 C と D が主に検出された。遺伝子型 C は地中海沿岸やユーラシア大陸に広く見られるウイルスであり、一方で遺伝子型 A は米国のエイズ患者によく見られる遺伝子型である。これらのデータから、日本の患者から検出された遺伝子型 C, D は日本元来のウイルスであり、遺伝子型 A は米国エイズ患者由来であることが推察された。

#### 2) カポジ肉腫の診断

HHV-8 はすべての病型のカポジ肉腫から検出されることから、HHV-8 の検出はカポジ肉腫の診断に有用である。われわれは HHV-8 の潜伏感染タンパク latency associated nuclear antigen (LANA) がすべてのカポジ肉腫細胞に発現していることを報告し、現在では LANA の免疫組織化学はカポジ肉腫の確実な病理組織診断法として定着している。特に、カポジ肉腫の初期病変である patchy stage の病理組織像は、皮膚炎などの組織像と近似し、鑑別が困難であったが、LANA の免疫組織化学はこうした症例においても、HHV-8 感染細胞を確実に同定し、他の疾患との鑑別を可能としている。加えて、血清中の抗 HHV-8 抗体を検出する ELISA や HHV-8 感染細胞を用いた免疫蛍光染色

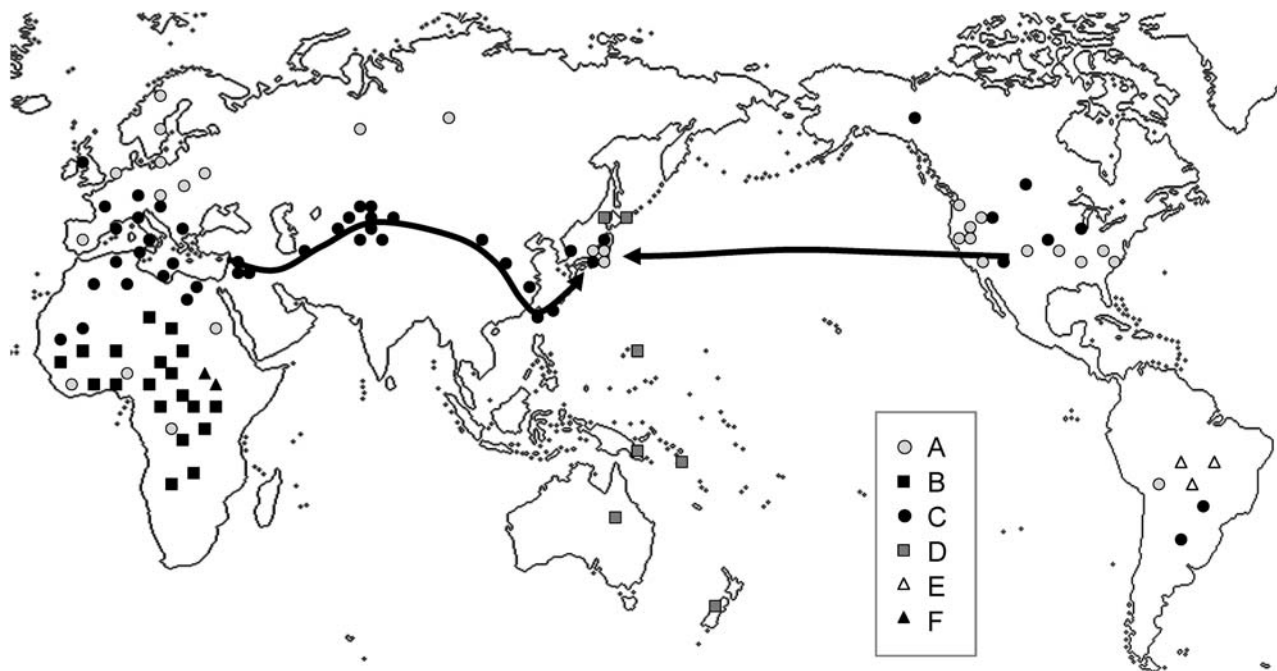


図 1 日本の HHV-8 の遺伝子型

世界における遺伝子型 A から F の大まかな分布と、推定される日本への伝搬経路を示す。遺伝子型 A は世界に広く見られるウイルスで、米国のエイズ患者によく見られる。C は地中海沿岸からユーラシア大陸に広く見られ、D はオセアニアに特有である。日本のエイズ患者ではおもに A と C が、非エイズ患者ではおもに C と D が見られる。



などの血清診断はカポジ肉腫の発症予知に有用である。

### 3) 予防法としての HHV-8 ワクチンの開発

カポジ肉腫に対する治療法は HAART や放射線療法, liposomal doxorubicin を用いた化学療法が有効である。皮膚の単発病変の予後はよいが, 内臓病変は予後不良である。有効な予防法は開発されていないが, われわれは HHV-8 非感染者には HHV-8 ワクチンが有効と考え, HHV-8 ワクチンの開発を目指し研究を行っている。これまで HHV-8 に対するワクチンが開発されていない理由は, HHV-8 の宿主免疫反応が明らかでないことや, カポジ肉腫ではウイルスの再活性化が起こらず, 治療法としてのワクチンの有効性が疑問視されていることなどが挙げられる。しかし, HHV-8 感染では粘膜がその主要な感染経路と考えられ, 粘膜組織に IgA を効率的に誘導する粘膜ワクチンは HHV-8 感染を予防できる可能性がある。そこで, 今回, HHV-8 をマウスの腹腔または鼻粘膜へ接種し, そのマウスの免疫応答を検討することで, HHV-8 粘膜ワクチン開発の前提となる基礎データの収集を目的に実験を行った (図 2)<sup>6)</sup>。そ

の結果, HHV-8 接種群では非接種群に比べ, 脾細胞における IFN- $\gamma$  の産生量が有意に増加していた。腹腔, 経鼻接種群とも, 血清中に HHV-8 特異的 IgG, IgA が検出され, さらに, 鼻洗浄液, 唾液に HHV-8 特異的 IgA の産生が見られた。血清中の IgG が認識する HHV-8 タンパクは K8.1, ORF59 などであった。さらに, HHV-8 粒子を接種して得られた抗血清, および鼻洗浄液は *in vitro* で 293 細胞への HHV-8 感染を阻害することが明らかになった。HHV-8 感染は唾液, または同性愛行為を介した粘膜感染であり, 本実験結果から, IgA を効率よく誘導する粘膜ワクチンは HHV-8 の予防ワクチンとして有効である可能性が示唆される。カポジ肉腫は危険因子がはっきりしており, ひとつたび有効なワクチンが開発されれば, その普及は早く, 大きな予防効果が期待できる。今後, 感染動物モデル等を用いて HHV-8 粘膜ワクチン開発の可能性を検討する。

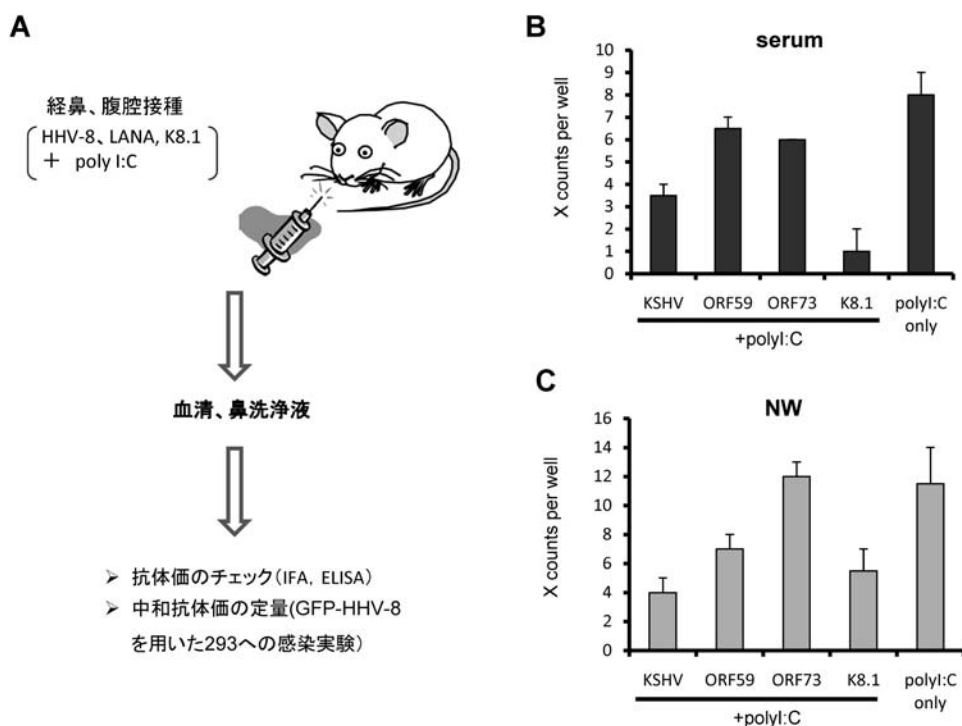


図 2 HHV-8 ワクチン開発のための基礎実験

A. 実験の概略。HHV-8 のウイルス粒子, または HHV-8 がコードするウイルスタンパクを精製したものを polyI : C をアジュバントに経鼻, 腹腔接種する。血清, 鼻洗浄液を回収し, 抗体価の測定と中和試験を行う。B. 血清による中和実験。HHV-8 または HHV-8 タンパクを腹腔接種したマウスの血清を GFP 発現組換 HHV-8 と混和し, 293 細胞へ感染させ, 感染細胞数をカウントしたもの。K8.1 および HHV-8 粒子を接種したマウス血清が HHV-8 の感染を有意に抑制している。C. 鼻洗浄液による中和実験。HHV-8 または HHV-8 タンパクを鼻粘膜接種したマウスの鼻洗浄液の感染中和能。血清と同様に K8.1, HHV-8 粒子接種マウスの鼻洗浄液の中和能が高い。

## 5. HIV 感染に合併した白血病 (萩原将太郎)

### 1) 背景

HIV 感染は、CD4 陽性 T リンパ球の減少により細胞性免疫の低下をきたし、さまざまな感染症のリスクを増加させるが、同時に悪性腫瘍の発生頻度を増加させることが知られている。HIV 感染者に発症する代表的な悪性腫瘍であるカポジ肉腫、子宮頸がん、非ホジキンリンパ腫などはエイズ指標疾患とされ、HIV 患者に特に頻度が高く、これらの発症がエイズ発症と診断される条件にもなっている。近年、Highly active anti-retroviral therapy (HAART) の導入により、HIV による日和見合併症による死亡率は減少している。我が国における調査では HAART 以前の 1995 年の日和見合併症による死亡率は約 35% と非常に高かったのに比して 2004 年では約 13% に減少している。エイズ指標疾患への罹患が減少している一方で、非エイズ指標疾患としての悪性腫瘍の増加が指摘されている。非エイズ指標悪性腫瘍には、肺がん、肝臓がん、大腸がん、ホジキンリンパ腫、白血病、その他の血液腫瘍などがあげられる<sup>1)</sup>。

### 2) 我が国における HIV 関連血液腫瘍

図 3 に平成 20 年度厚生労働科学研究安岡班による調査の結果を示す<sup>7)</sup>。悪性リンパ腫を除く我が国における HIV 関連血液腫瘍は近年増加傾向にある。その内訳としては、急性骨髄性白血病および急性リンパ性白血病が最も多く、次いで慢性骨髄性白血病、以下、骨髄異形成白血病、多発性骨髄腫、骨髄線維症の順であった。

### 3) HIV 感染の合併症としての血液疾患

HIV 感染者においては、白血球減少、貧血、血小板減少などの血液異常がしばしば見られる。Marche C (1992) は 125 例の HIV 感染者における骨髄生検を検討し 74% に骨

髄異形成を認めたと報告している<sup>8)</sup>。Sutton らは、1990 年から 1996 年までの 7 年間におけるフランス国内 12 の血液病センターで診断された HIV の先行感染を伴う急性骨髄性白血病 16 例についての後方視的解析を行っている。HIV 感染者数、年齢性別構成などから推定される HIV 関連急性骨髄性白血病の発症リスクは、全人口に比して 2.05 倍であった<sup>9)</sup>。HIV 感染者においては、血液腫瘍の発症リスクが高まると思われる。

HIV 感染者において血液疾患のリスクが増加する理由とは不明であるが、以下のような機序が考えられる。

- 1) 血液細胞・造血支持組織への HIV 感染
- 2) HIV 産生蛋白による発がん
- 3) HAART による血液毒性
- 4) HIV 関連悪性腫瘍治療に伴う二次発がん

まず、血液細胞・造血支持組織への HIV 感染について、図 4 に HIV の造血組織への影響について模式図を示す。HIV は、T リンパ球のみならず造血前駆細胞にも感染することが知られている<sup>10)</sup>。また、造血支持組織であるストローマ細胞やマクロファージに対しても感染が起きる。造血支持組織への HIV 感染は、造血前駆細胞の分化・増殖に関与するサイトカイン産生に影響を及ぼすと同時に、造血前駆細胞との細胞間情報伝達を障害する可能性がある。

また、HIV が産生する蛋白の一部は骨髄抑制の原因となりうるということが知られている。特に、Tat は細胞増殖抑制サイトカインである TGF- $\beta$  の産生を誘導することにより、造血前駆細胞の増殖・生存を抑制すると考えられている。近年、HIV 産生蛋白が発がんに関与している可能性が示唆されつつある。Tat は double strand DNA break の修復に関与することによってゲノムの不安定化を誘導するとの報告がある。また、同じく HIV 産生蛋白の一つである Vpr は、

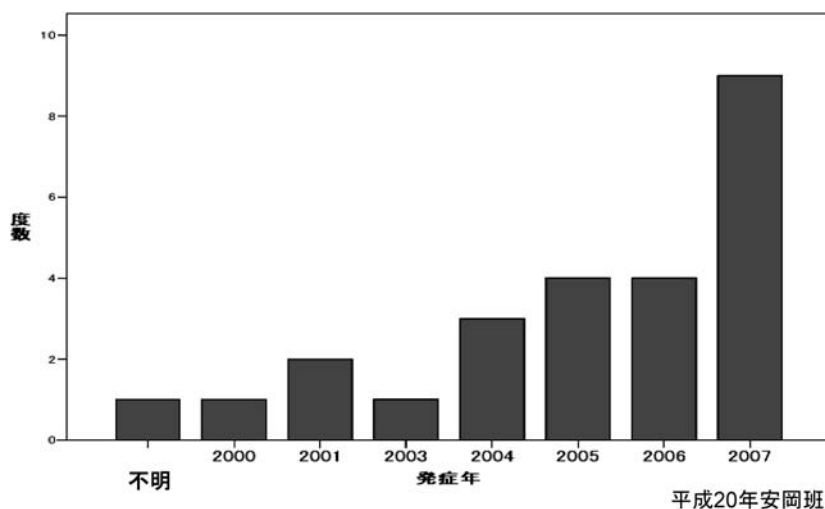


図 3 日本における HIV 関連血液腫瘍発症推移

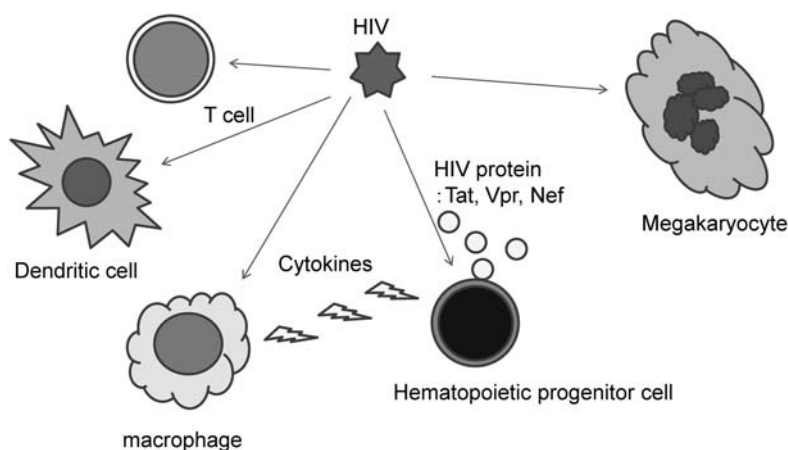


図 4 HIV 感染の造血組織への影響

double strand DNA break を誘導し、DNA を傷害することが示唆されている。これらの機序により、HIV の産生蛋白は、発がんに寄与する可能性が考えられている。

抗レトロウイルス薬の一部は血液毒性を持つことが知られているが、長期にわたる HAART が起因と思われる骨髄異形成症候群 (MDS) の報告がある。第 5, 第 7 染色体の異常を伴っており、治療関連 MDS/白血病に多く見られる染色体異常であったことから HAART の影響である可能性が示唆された<sup>11)</sup>。因果関係についての直接的な証明はされておらず、更なる調査が必要と思われる。

HIV 感染者の長期生存に伴い、悪性リンパ腫の増加が問題となっている。悪性リンパ腫の治療では、アルキル化剤、抗がん抗生物質、植物アルカロイド、トポイソメラーゼ阻害剤などが使用されるが、これらの投与によって二次発がんが発生することがある。Mani らは HIV 関連リンパ腫に対して R-EPOCH 療法を施行した後に第 11 染色体長腕の欠失を伴う急性骨髄性白血病を発症した 1 例を報告している。第 11 染色体長腕には MLL gene が存在し、抗がん剤、特にトポイソメラーゼ阻害剤による切断部位として知られている。

#### 4) 治療について

HIV 関連急性白血病に対する治療法は確立されていない。Sutton らの後方視的調査では、15 例の急性骨髄性白血病に対して、標準的な寛解導入療法が施行され、11 例に完全寛解を得ていた。しかし、長期生存は 3 例であり、他は再発あるいは感染症、悪性リンパ腫発症により死亡している。国立国際医療センターでは、これまでに 3 例の HIV 感染を合併した急性白血病を経験しているが治療効果は一過性であり予後不良であった。最近、HIV 関連白血病に対する同種造血細胞移植の試みが報告されている。移植片対ウイルス効果を狙った移植や、CCR5Δ32homozygote のド

ナーからの同種移植を行い、残存 HIV の血液細胞への再感染を防ぎ HAART の離脱を図る治療の開発など、造血幹細胞移植を急性白血病に対する治療としてだけでなく、HIV に対する治療にも応用が可能になってきている。

#### 5) まとめ

HIV 感染に伴う血液悪性腫瘍は、非エイズ指標悪性腫瘍の中でも重要である。今後、HIV 感染者の長期生存に伴い増加が予想され、適切な対策が必要である。

### 6. 非エイズ関連悪性腫瘍の特徴 —治療戦略とその成績— (永田安伸)

#### 1) 背景

HIV 感染者は非感染者と比較し悪性腫瘍の合併が高いことが知られている。

HAART が導入されて以降、カボジ肉腫、非ホジキンリンパ腫、子宮頸癌、中枢神経原発悪性リンパ腫といったエイズ関連悪性腫瘍は減少しているが、エイズ指標疾患でない悪性腫瘍 (非 AIDS 悪性腫瘍: 以下 NADC) が増加し、進行期で発見され、病勢の進行が早く、予後不良なため主要な死因となっていることが報告されている。しかし、臨床学的な特徴や各種治療、それらに対する反応、治療成績については本邦ではまとまった報告がなく、当院での症例の検討を行った。

#### 2) 方法

2004 年 3 月～2009 年 10 月の期間、HIV 感染症と NADC を合併した当院受診患者を対象とした。診療録を後方視的に解析し悪性腫瘍の種類、治療、生存期間、CD4 数、HIV-RNA 量、HIV 診断から NADC 診断までの期間、生存期間を検討した。また予後に影響する因子として、病期、治療内容、Performance Status (PS)、HIV の病勢について検討を行った。

### 3) 結果

31例の患者を認めた。年齢の中央値は60歳(29-76歳)、観察期間は中央値7.4年(2.2-24年)であった。男性30例、女性1例、限局期(Stage II以下)14例、進行期(Stage III以上)17例、喫煙習慣ありが54%、飲酒習慣ありが35%であった。NADC診断後HIVが判明した例が3例、HIV感染症診断後NADCを合併した例が28例であった。NADC診断時のCD4リンパ球数は280/ $\mu$ l(16~897)、HIV-RNA量2650 copies/ml( $<50\sim 1.6\times 10^5$ )であった。HIV診断からNADC診断までの中央値は6.9年(0.6~22.7年)であり、HAART導入後、最近5年間で31例15癌種と多様なNADCを認めた(表1)。13例がNADCにより死亡した。生存期間の中央値は2.3年(0.04~4.9年)であった。HIVの病勢、免疫抑制状態とNADCの予後に明らかな相関は見られず、PS、病期が有意な因子( $p=0.03$ ,  $p=0.01$ )と考えられた(表2)。

治療の内容は治療が行えなかったものが4例、単独治療が15例(手術5例、化学療法5例、放射線療法1例、その他4例)、複数の治療を組み合わせたものが12例(手術+化学療法1例、手術+放射線療法1例、化学療法+放射線療法3例、手術+化学療法+放射線療法7例)であった。また化学療法を行った16症例の内、標準量投与ができた

ものは9例、減量投与したものが7例であった。減量しなければならない理由は、有害事象が多く出現したためである。特に、血球減少と感染症の頻度が高く、Grade III-IVの発症頻度はともに38%と高率であった。

### 4) 考察

海外文献ではHIV感染症の有無で悪性腫瘍に対する治療を躊躇してはならないとの報告があり、当院の症例でも悪性腫瘍合併に対して手術や化学療法、放射線療法など複数の治療を組み合わせた症例が認められた。化学療法に伴う血球減少や感染症頻度の増悪、抗がん剤とPIやNNRTIなどの薬物相互作用に注意をしながら、腫瘍内科医を含む各分野の専門家と感染症科医師との他科連携を密にすることで集学的治療を行うことが重要である。

### 5) 結論

HAARTによりHIVのコントロールを良好にすることでエイズ関連悪性腫瘍は減少したが、NADCは増加傾向である。PS、病期ともに健常人での悪性腫瘍の予後に関与するものと類似しており、合併症に注意し非HIV感染患者と同様に標準的な治療を行うことが重要と考える。

## 7. 結 語

新たな抗HIV-1薬の開発と多剤併用療法の普及により、HIV-1感染者の予後は劇的に改善した。しかし、HIV-1感染者はHIV-1感染のコントロールが良好であっても悪性腫瘍の合併率が高く、悪性腫瘍の合併は、HIV-1感染者の生命予後を規定する最重要因子の一つとなっている。本シンポジウムでは、本邦におけるHIV-1感染者の悪性腫瘍合併の現状と対策について議論した。HIV-1感染に合併する悪性腫瘍は、①進行が早く治療困難例が多い、②エイズ特有の合併症への対策が必要、③抗HIV-1薬・日和見感染治療薬と抗腫瘍薬の薬剤相互作用を考慮した治療が必要であり、治療にあたってはエイズ治療専門医と腫瘍専門医の密接な連携が重要である。また、HIV-1感染者の悪性腫瘍合併は年々増加しており、今後、予防・検診による早期発

表 1 がん種と症例数

悪性腫瘍	人数	悪性腫瘍	人数
大腸癌	6	ホジキンリンパ腫	2
舌癌	3	皮膚癌	1
咽頭癌	3	前立腺癌	1
肺癌	3	卵巣癌	1
胃癌	2	胆嚢癌	1
肛門管癌	2	食道癌	1
膝癌	2	精巣癌	1
肝細胞癌	2		

表 2 生存に関わる因子の解析

Factor	Univariate HR (95% CI)	p	Multivariate HR (95% CI)	p
手術の有無	0.26 (0.08-0.87)	0.029	0.3 (0.08-1.2)	0.079
PS	12 (2.4-61)	0.003	6.7 (1.2-37)	0.031
病期 (Stage)	11 (2.2-52)	0.003	8.9 (1.6-51)	0.014
CD4 (NADC 診断時)	1.0 (0.99-1.01)	0.24		
HIV-RNA (NADC 診断時)	1.0 (0.99-1.01)	0.71		
CD4 (最低値)	1.0 (0.99-1.01)	0.41		

HR : Hazard Ratio

見を含めた対策が必要である。

## 文 献

- 1) Nagai H, Iwasaki N, Odawara T, Okada S : Actual status of AIDS-related lymphoma management in Japan. *Int J Hematol* 87 : 442-443, 2008.
- 2) 味澤篤, 永井宏和, 小田原隆, 照井康仁, 上平朝子, 四本美保子, 萩原将太郎, 岡田誠治 : エイズ関連非ホジキンリンパ腫治療の手引き. *日本エイズ学会誌* 11 : 108-125, 2009.
- 3) Nagai H, Odawara T, Ajisawa A, Hagiwara S, Watanebe T, Uehira T, Uchiumi H, Yotsumoto M, Miyakawa T, Watanabe A, Kanbe T, Konishi M, Saito S, Takahama S, Tateyama M, Okada S : Whole brain radiation alone produces favorable outcomes for AIDS-related primary central nervous system lymphoma in the HAART era. *Eur J Haematol*, 84 : 499-505, 2010.
- 4) 片野晴隆 : ヒトヘルペスウイルス 8 のウイルス学. *日本エイズ学会誌* 11 : 171-178, 2009.
- 5) Kanno T, Sato Y, Nakamura T, Sakamoto K, Sata T, Katano H : Genotypic and clinicopathological characterization of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus infection in Japan. *J Med Virol* 82 : 400-406, 2010.
- 6) Sakamoto K, Asanuma H, Nakamura T, Kanno T, Sata T, Katano H : Immune response to intranasal and intraperitoneal immunization with Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus in mice. *Vaccine* 28 : 3325-3332, 2010.
- 7) 平成 20 年度厚生労働省科学研究費補助金エイズ対策事業安岡班総括報告書.
- 8) Marche C, Tabbara W, Matthiessen L : The bone marrow in human HIV infection. A bioptic study of 125 cases. *Ann Med Interne (Paris)* 143 : 191-197, 1992.
- 9) Sutton L, GueÂnel P, Tanguy M-L, Rio B, Dhedin N, Casassus P, Lortholary O : Acute myeloid leukaemia in human immunodeficiency virus infected adults : epidemiology, treatment feasibility and outcome. *Br J Haematol* 112, 900-908, 2001.
- 10) Alexaki A, Wigdahl B : HIV-1 infection of bone marrow hematopoietic progenitor cells and their role in trafficking and viral dissemination. *Plos Pathogen* 4 : 1-9, 2008.
- 11) Rieg S, Lübbert M, Kern WV, Timme S, Gärtner F, Rump J-A : Myelodysplastic syndrome with complex karyotype associated with long-term highly active antiretroviral therapy. *Br J Haematol* 145, 665-678, 2009.