

症例報告

臍帯血移植により良好な経過が得られたエイズ関連悪性リンパ腫の1例

河合 伸¹⁾, 佐野 彰彦¹⁾, 佐野麻里子²⁾, 寺澤 典子²⁾, 佐藤 範英³⁾, 高山 信之³⁾¹⁾ 杏林大学医学部 総合医療学教室感染症科, ²⁾ 同 付属病院看護部, ³⁾ 同 第二内科学教室

症例：45歳、男性。消化器外科を受診中、HIV陽性が判明（CD4 215/μL, HIV-RNA 3×10⁵ copies/mL）。同年、腹痛を主訴として来院し、胃粘膜下腫瘍生検にて、Burkittリンパ腫と診断された。

臨床・経過：入院後、抗HIV療法（anti-retrovirus therapy：ART）併用化学療法にて寛解が得られたが、6カ月後に臀部腫瘍で再発した。予後不良と考えられたため、再寛解導入療法にて寛解を得た後に臍帯血移植を行った。リンパ腫再発は4年半を経過みられず、ART併用による副作用はなく、HIVの増加も認められていない。

結論：エイズ関連悪性リンパ腫（AIDS-related lymphoma：ARL）の難治例に対して、本邦での造血幹細胞移植の報告は少ない。本症例では、移植後も良好な状態が持続しており、臍帯血移植が難治性ARLにおけるサルベージ療法として治療選択肢の1つになりうると考えられた。

キーワード：エイズ、悪性リンパ腫、臍帯血移植、抗HIV療法

日本エイズ学会誌 19：171-175, 2017

はじめに

Anti-retrovirus therapy（以下、ART）の普及によりHIV感染者の予後は著しく改善し、またHIV感染症に関連した悪性腫瘍も減少傾向にある。しかしながら、エイズ指標疾患の1つであるAIDS-related lymphoma（以下、ARL）は依然としてHIV感染患者における死因として重要な疾患であり¹⁾、特にIPI high risk患者においては化学療法に抵抗性で再発も多く、その予後はいまだ悲観的とされている²⁾。これらARLのサルベージ治療として、海外では造血幹細胞移植を併用した大量化学療法の有用性が報告されているが、わが国では、ARLに対する化学療法の報告は少なく、また移植例については数例の報告がみられるのみであり、その詳細の検討はほとんどなされていないのが現状である。

われわれは、再発難治性ARLに対して臍帯血移植を行い、良好な予後が得られた1例を経験したため報告する。

症 例

症例：45歳、男性。

現病歴：X年、鼠径ヘルニアにて、消化器外科受診中HIV陽性が判明した。同年、腹痛にて初診外来を受診した。肝腫大がみられ、CTで肝・脾臓に多発性の腫瘍陰影が認められた。悪性腫瘍の肝転移が考えられたため、ただちに消化器外科に入院し、内視鏡検査が施行された。上部消化管内視鏡検査で胃壁に粘膜下腫瘍を認め、生検で悪性リン

パ腫と診断され血液内科に転科となった。

入院時現症：身長175cm、体重74kg、血圧161/99mmHg、体温37.8℃、意識清明、軽度貧血あり。頸部リンパ節触知せず、胸部：心音、呼吸音異常なし。腹部：右季肋部、肝4横指触知、同部に圧痛を認めた。神経学的所見：口唇周囲にしびれ感を認めた。

既往歴、**家族歴**：特記すべきことなし。

入院時検査所見（表1）：軽度の貧血を認め、肝酵素およびLDHの増加を認めた。腫瘍マーカーでは可溶性IL2レセプター（sIL-2R）1,760μ/mLと増加がみられた。CD4陽性T-リンパ球数は215/μL、HIV-RNAは、3.0×10⁵ copies/mLであった。EBV VCA IgG 2,560倍、EBV VCA IgM <10倍、EBNA <10倍であった。CTでは、肝臓、脾臓に多発性の腫瘍を認め、胃内視鏡検査で、粘膜下腫瘍が認められた。

病理学的検査：胃粘膜下腫瘍の生検組織において、多型性に富む中型から大型のリンパ球の集簇が認められた（図1）。初期診断ではびまん性大細胞型B細胞リンパ腫（Diffuse large B-cell lymphoma：DLBCL）が疑われたが、その後の免疫染色で、CD20（+）、CD10（+）、BCL6（+）、BCL2（-）、MUM1（-）、Ki-67 100%陽性、また骨髓細胞の遺伝子検査（FISH：fluorescence *in situ* hybridization）においてIgH/c-myc転座が10%に認められたことから最終的にBurkittリンパ腫と診断された。EBER-ISH（EBV encoded RNA-*in situ* hybridization）は陰性であった。

臨床経過（図2）：X0年4月に血液内科に転科したが、その時点におけるARLの臨床病期はstage IV、高度進行型でIPI high riskに分類された。肝腫瘍の急速な増大を認めたことから、DLBCLの暫定診断で、標準量のCHOP療法を緊急で施行した。LDHは低下したが、day 23頃から顔面

著者連絡先：河合 伸（〒181-8611 東京都三鷹市新川6-20-2 杏林大学医学部総合医療学教室感染症科）

2016年10月19日受付；2017年5月26日受理

表 1 入院時検査所見

血液, 生化学	
Hb	10.9 mg/dL
Plts	$30.2 \times 10^4/\mu\text{L}$
WBC	8,200/ μL
CD4	215/ μL
TP	6.5 g/dL
BUN	19.4 mg/dL
Cr	0.9 mg/dL
γ -GPT	132 IU/L
AST	51 IU/L
AST	56 IU/L
LDH	459 IU/L
CRP	11.0 mg/dL
腫瘍マーカー	
AFP	1.6 ng/mL
sIL2-R	1,760 U/mL
免疫・血清	
HIV 抗体(+), HIV-WB(+), HIV-RNA	3.0×10^5 copies/mL
TPHA	181 R.U.
STS	59.2 R.U.
HBsAg	(-)
HBsAb	(+)
HCV Ab	(-)
EBV 抗 VCA-IgG	2,560 倍
VCA-IgM	<10 倍
抗 EBNA	<10 倍
CMV C10 /C11	0/0
IgG	2,150 mg/dL
IgA	456 mg/dL
IgM	216 mg/dL

EBV, Epstein-Barr virus ; CMV, cytomegalovirus.

神経麻痺が出現した。髄液検査では悪性細胞は検出されなかったが、リンパ腫の中樞神経浸潤と考え、MTX の髄腔内投与を行った。その後、診断が Burkitt リンパ腫と確定したことから、Hyper-CVAD 療法 (cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, dexamethasone) と HD-MTX/Ara-C 療法 (high dose methotrexate/cytarabine) の交替療法を行う方針とし CHOP 療法をすでに施行していることから、HD-MTX/Ara-C 療法先行で治療継続とした。その 1 カ月後、右下肢に非結核性抗酸菌による皮下膿瘍を発症したが、CAM+RFP+LVFX により軽快した。化学療法を一時中断したのちに Hyper-CVAD 療法を 3 コース、HD-MTX/Ara-C 療法を 3 コース施行した。その後、骨髄抑制が遷延したため、化学療法の継続が

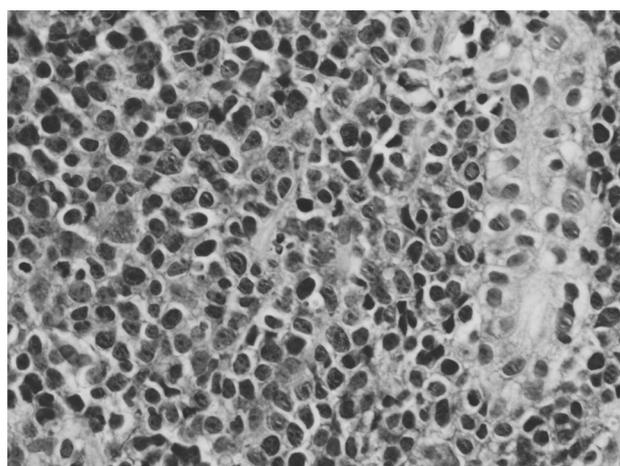


図 1 異型性を伴うやや大型のリンパ球の集簇が認められる (×HE 400)。

困難となったが、CT にて寛解を確認し X1 年 1 月に退院となった。

ART については、CHOP 開始 3 日後から、ABC/3TC+RAL のレジメンで開始した。当時、化学療法に併用する ART については一定の方式はなかったが、vincristine との相互作用に留意して決定した。X1 年 8 月に右骨盤部に腫瘍が出現し、再入院となった。リンパ腫の再発と診断し、Hyper-CVAD 療法 2 コース、HD-MTX/Ara-C 療法 1 コースを施行し臀部腫瘍は縮小した。

その後、初回治療時と同様、骨髄抑制が遷延し、化学療法の継続が困難となった。再発症例であり予後不良が想定されたことから、造血幹細胞移植を行う方針とした。本人の同意のもと、X2 年 1 月に Flu/MEL (fludarabine 125 mg/m², melphalan 140 mg/m²), TBI (total body irradiation) 2 Gy を前処置として、血液型一致、HLA1 座不一致の臍帯血移植を施行した。移植片対宿主病 (GVHD : graft-versus-host disease) 予防は、タクロリムス単独で行った。移植後、サイトメガロウイルス抗原血症が陽性化した。ガンシクロビルの投与で軽快した。急性 GVHD の発症は認めなかった。移植 1 カ月後の CT 検査において悪性リンパ腫の再発を示唆する所見は認められず、また骨髄生検においても異形リンパ球は検出されなかった。免疫抑制剤は漸減し、day 138 で中止した。慢性 GVHD の発症は認めなかった。以後順調な経過をたどり約 4 年半にわたりリンパ腫の再発は認められていない。また ART による有害事象もなく HIV のコントロールも良好である。

考 察

ARL は非 HIV 患者に比し病勢が早く予後不良の疾患とされている。しかしながらアメリカ、ヨーロッパ、および

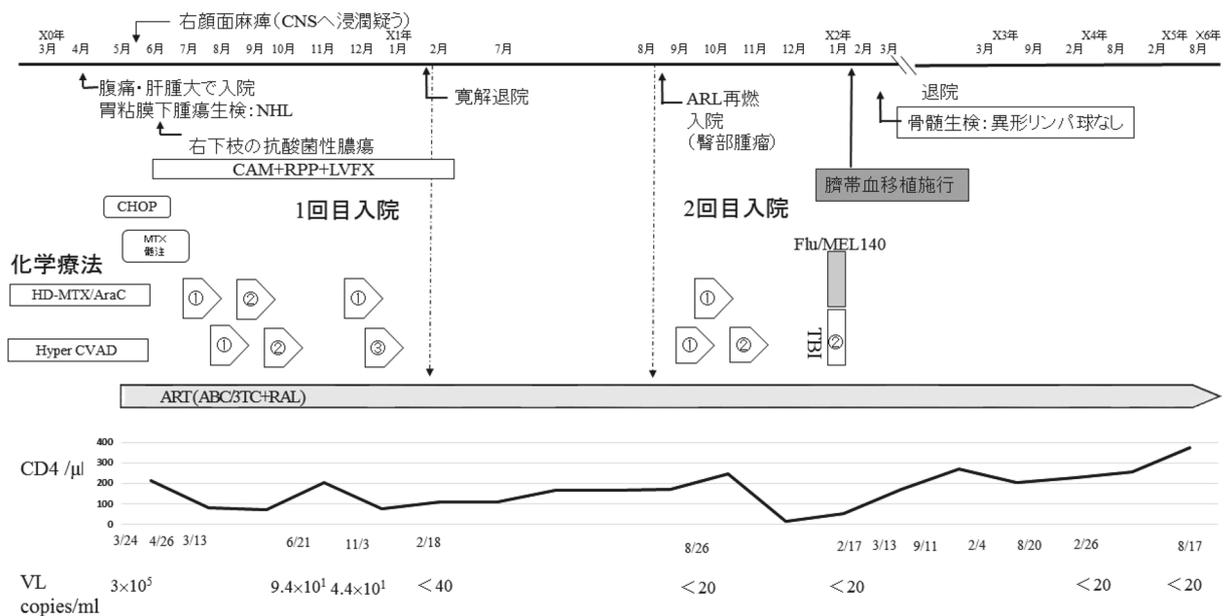


図 2 臨床経過

①②③は行った化学療法の施行コース回数を示す。

オーストラリアの血清 HIV 陽性患者 48,000 人の国際的なデータベースは、1992 年から 1996 年に比べて 1997 年から 1999 年の間で中枢神経原発リンパ腫と全身性リンパ腫の両方で非ホジキンリンパ腫の発生率が 42% 減少したことを明らかにし、強力な抗レトロウイルス療法の導入がこの減少に大きく関与しているとしている³⁾。また Hoffmann C ら⁴⁾ は、203 人の患者を対象とした多施設コホート研究において ART に対する反応は ARL における生存期間の延長と関連していたとし、ART の進歩により ARL の予後は改善されつつあると考えられる。

しかしこれら ARL の中でも Burkitt リンパ腫 (Burkitt lymphoma: BL) は、発生頻度も高く⁵⁾、予後も不良とされていた⁶⁾。近年、一部に寛解率の改善が認められたとの報告もみられるが、BL における予後の改善はいまだ十分とは言えないのが現状である⁷⁻⁹⁾。

今回経験された症例は、BL と診断され、国際予後指標 (IPI) high risk で予後はきわめて不良と考えられた¹⁰⁾。病勢が強いため緊急的に CHOP 療法を行い、診断確定後に BL に対する化学療法を行った。初期治療については暫定診断が DLBCL であったこと、また当時 CHOP 療法と R-CHOP 療法の比較試験では完全寛解や生存率に有意差がなく R-CHOP で感染症による死亡例が多いという報告¹¹⁾ もあったことから CHOP 療法が選択された。投与量については、若年者のため CHOP 療法は標準量とし、G-CSF 併用で dose intensity を高める療法については採用しなかった。Dose intensity を高める治療が予後を改善するか否かは非 HIV 症

例でも controversial であり、HIV 症例においても同様と考えられる。

BL に対する化学療法は、非 HIV 感染者と同様に CODOX-M/IVAC (cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, methotrexate/ ifosfamide, etoposide, cytarabine) あるいは hyper-CVAD が有用とされるが gold standard はなく、化学療法後の再発例における再寛解率はきわめて低いことが知られている¹²⁾。海外では high risk 例や再発例など治療抵抗性の ARL に対して、造血幹細胞移植が報告され、治療抵抗例に対して推奨されている^{13,14)}。しかし本邦では ARL における造血幹細胞移植の報告は少なく、永井ら¹⁵⁾ および川端ら¹⁶⁾ の移植例報告があるのみであり、ARL に対する移植の評価は海外の報告に依存するしかないのが現状である。これまでに報告された ARL に対する造血幹細胞移植の生存率は 66~100%^{13,14,17)} と比較的良好な成績が報告されている。Krishnan らは ARL の治療を行う場合の考え方として、移植も含め非 HIV リンパ腫と同様に扱うべきとしており¹³⁾、造血幹細胞移植は ARL のサルベージ療法として治療選択肢の 1つと考えられる。本症例も再発例であり、化学療法のみでの治療効果は乏しいと考えられたため造血幹細胞移植を行った。幹細胞源の選択については、化学療法後短期間での再燃であり、再発のリスクが高いことや化学療法後に骨髄抑制が遷延し、自家末梢幹細胞の採取が困難であること、さらに HLA 一致血縁ドナーがなく、非血縁ドナーのコーディネートを待つ時間的余裕はないと判断されたことから膵帯血移植が選択された。移植後は重篤な感染症や副作用

は認められずサルベージとして効果的であったが、その要因の1つとして明らかな GVHD の症状が認められなかったことが考えられる。一般に臍帯血移植は GVHD が比較的少ないという特徴があり、本例における移植成功の一因と考えられた。ARL 患者にどのような幹細胞源を選択するかについてのエビデンスはなく、今後の臨床課題であるが、臍帯血移植も標準治療に反応しない ARL のサルベージ療法として有用な選択肢であることが示唆された。

ART については、2015 年に出された DHHS ガイドライン¹⁸⁾で、インテグラーゼ阻害薬と ABC/3TC、あるいは TDF/FTC の組み合わせが推奨されているが、当時、化学療法と ART の併用に関する十分なデータがなかったため、ritonavir の CYP3A 阻害作用に伴う vincristine 濃度上昇による副作用発現の可能性を考慮し、KEY Drug にインテグラーゼ阻害薬を用いたレジメン (ABC/3TC+RAL) とした。結果として、HIV-RNA のコントロールは良好に推移し、化学療法と ART 併用による有害事象は認められず本レジメンの有用性が考えられた。

結 語

再発難治性 ARL (BL) のサルベージ療法として臍帯血移植を行い、良好な予後が得られた 1 例を報告した。ART の進歩とともに ARL の予後は改善傾向にあるが、いまだ十分な治療成績が得られているとは言いがたい。適正な化学療法および抗 HIV 療法の確立と造血幹細胞移植の選択も含めた総合的な治療戦略の検討が必要と考えられた。

利益相反：本論文に関連し、開示すべき利益相反関係にある企業などはない。

文 献

- 1) Ribera JM, Navarro JT : Human immunodeficiency virus-related non-Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 93 : 1129-1132, 2008.
- 2) Bower M, Gazzard B, Mandalia S, Newsom-Davis T, Thirlwell C, Dhillon T, Young AM, Powles T, Gaya A, Nelson M, Stebbing J : A prognostic index for systemic AIDS-related non Hodgkin lymphoma treated in the era of highly active antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 143 : 265-273, 2005.
- 3) International Collaboration on HIV and Cancer : Highly active antiretroviral therapy and incidence of cancer in human immunodeficiency virus-infected adults. *J Natl Cancer Inst* 92 : 1823-1830, 2000.
- 4) Hoffmann C, Wolf E, Fätkenheuer G, Buhk T, Stoehr A, Plettenberg A, Stellbrink HJ, Jaeger H, Siebert U, Horst HA : Response to highly active antiretroviral therapy strongly predicts outcome in patients with AIDS-related lymphoma. *AIDS* 17 : 1521-1529, 2003.
- 5) 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 : 143-153, 2014.
- 6) 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* 101 : 4653-4659, 2003.
- 7) 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* 23 : 8132-8133, 2005.
- 8) 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 : 318-323, 2014.
- 9) Schommers P, Hentrich M, Hoffmann C, Gillor D, Zoufaly A, Jensen B, Bogner JR, Thoden J, Wasmuth JC, Wolf T, Oette M, Müller M, Esser S, Vehreschild JJ, Fätkenheuer G, Wyen C : Survival of AIDS-related diffuse large B-cell lymphoma, Burkitt lymphoma, and plasmablastic lymphoma in the German HIV Lymphoma Cohort. *Br J Haematol* 168 : 806-810, 2015.
- 10) Bower M, Gazzard B, Mandalia S, Newsom-Davis T, Thirlwell C, Dhillon T, Young AM, Powles T, Gaya A, Nelson M : A prognostic index for systemic AIDS-related non-Hodgkin lymphoma treated in the era of highly active antiretroviral therapy. *Stebbing Ann Intern Med* 143 : 265-273, 2005.
- 11) Kaplan LD, Lee JY, Ambinder RF, Sparano JA, Cesarman E, Chadburn A, Levine AM, Scadden DT : Rituximab does not improve clinical outcome in a randomized phase 3 trial of CHOP with or without rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin lymphoma : AIDS-Malignancies Consortium Trial 010. *Blood* 106 : 1538-1543, 2005.

- 12) Bi J, Espina BM, Tulpule A, Boswell W, Levine AM : High-dose cytosine-arabioside and cisplatin regimens as salvage therapy for refractory or relapsed AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma. *J Acquir Immun Defic Syndr* 28 : 416-421, 2001.
- 13) Krishnan A, Zaia J, Forman SJ : Should HIV-positive with lymphoma be offered stem cell transplant ?. *Bone Marrow Transplant* 32 : 741-748, 2003.
- 14) Serrano D, Carrión R, Balsalobre P, Miralles P, Berenguer J, Buño I, Gómez-Pineda A, Ribera JM, Conde E, Díez-Martín JL ; Spanish Cooperative Groups GELTAMO and GESIDA : HIV-associated lymphoma successfully treated with peripheral blood stem cell transplantation. *Exp Hematol* 33 : 487-494, 2005.
- 15) 永井雄也, 森美奈子, 井上大地, 木村隆治, 下地園子, 戸上勝仁, 田端淑恵, 松下章子, 永井謙一, 今井幸弘, 高蓋寿朗, 高橋隆幸 : 自家移植併用大量化学療法を施行し, 寛解を維持している AIDS 関連リンパ腫. *臨床血液* 50 : 1641-1645, 2009.
- 16) Kawabata KC, Hagiwara S, Takenouchi A, Tanimura A, Tanuma J, Tachikawa N, Miwa A, Oka S : Autologous stem cell transplantation using MEAM regimen for relapsed AIDS-related lymphoma patients who received highly active anti-retroviral therapy : a report of three cases. *Int Med* 48 : 111-114, 2009.
- 17) Campbell P, Iland H, Gibson J, Joshua D : Syngeneic stem cell transplantation for HIV-related lymphoma. *Br J Haematol* 105 : 795-798, 1999.
- 18) Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents April 20, 2015. [https : // aidsinfo. nih.gov/guidelines](https://aidsinfo.nih.gov/guidelines)

A Case of Successful Treatment with Cord Blood Transplantation for Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS)-Related Lymphoma

Shin KAWAI¹⁾, Akihiko SANO¹⁾, Mariko SANO²⁾, Noriko TERASAWA²⁾,
Norihide SATOH³⁾ and Nobuyuki TAKAYAMA³⁾

¹⁾ Department of Infectious Disease, General Medicine,

²⁾ Nursing Department, and ³⁾ Second Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kyorin University

Case : A 45-year-old man was diagnosed with HIV infection in the pre-operative examination before digestive surgery.

Clinical Course : Laboratory examination revealed a CD4+ count of 215 cells/ μ L and a HIV RNA load of 3×10^5 copies/mL. He had been admitted complaining of abdominal pain and a gastric submucosal tumor biopsy resulted in a diagnosis of Burkitt lymphoma. A combination of chemotherapy and antiretroviral therapy (ART) achieved complete remission of the lymphoma. However, after six months, the lymphoma recurred as a hip tumor. Due to the poor prognosis of AIDS-related lymphoma (ARL), we performed a cord blood transplantation (CBT) on the patient, in addition to chemotherapy. He has been in remission for 4.5 years. Furthermore, he has not suffered any side effects of the ART, as well as maintaining a stable viral load.

Conclusion : In Japan, few cases were reported that ARL are treated with stem cell transplantation. Here, we performed CBT after recurrence and the patient has since remained in a good condition. Therefore, we suggest CBT is a promising option as a salvage therapy in cases of ARL that do not respond to standard treatments.

Key words : AIDS, malignant lymphoma, cord blood transplantation, ART