

原 著

エイズ治療中核拠点病院単施設における HIV 関連悪性リンパ腫の症例集積

小西 啓司, 中河 秀憲, 麻岡 大裕, 白野 倫徳, 後藤 哲志

大阪市立総合医療センター感染症内科

目的: 抗 HIV 薬を 3 剤以上組み合わせて使用する多剤併用療法 (antiretroviral therapy : ART) の導入後, HIV 感染者の生命予後は著しく改善したが, HIV 関連悪性リンパ腫 (HIV-related lymphomas : HRLs) は HIV 感染者の長期予後を規定する重要な因子となっている。従来 HRLs は免疫不全と関連があるとされていたが, ART の普及に伴い, 免疫不全のない HRLs も増加傾向にあるとされている。エイズ治療中核拠点病院である大阪市立総合医療センターにおいて HRLs を発症した HIV 感染者について症例を集積し検討した。

対象: 2012 年 1 月 1 日から 2020 年 3 月 31 日までに大阪市立総合医療センターを受診した HIV 感染症患者のうち, 同期間に HRLs と診断された患者を対象とした。

結果: 19 例が対象となった。HRLs の内訳は AIDS 指標疾患である primary central nervous system lymphoma ならびに non-Hodgkin lymphoma が 17 例, 非 AIDS 関連腫瘍である Hodgkin lymphoma が 2 例であった。19 例のうち 9 例が HRLs 発症前に HIV 感染が判明していた。19 例中 7 例が ART 施行中にもかかわらず HRLs を発症した。19 例すべてで ART が施行され, 19 例中 18 例で化学療法が施行された。化学療法を施行した 18 例のうち 9 例が完全寛解となり, 3 例が完全寛解には至っていないが生存しており, 5 例が死亡した。

結語: HRLs に対して, ART を導入した後に積極的に化学療法を施行することによって治療成績の向上が期待されるが, 高悪性度の HRLs ではいまだ死亡率も高い。ART 施行中であっても HRLs を発症する症例もあり, 免疫機能が回復しても HRLs を発症する可能性を念頭に置く必要がある。

キーワード: AIDS, lymphoma, ART

日本エイズ学会誌 23 : 11-17, 2021

厚生労働省の定める acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) 指標疾患 23 疾患のうち, 4 疾患が悪性腫瘍であり, そのうち primary central nervous system lymphoma (PCNSL) ならびに non-Hodgkin lymphoma (NHL) が AIDS 関連悪性リンパ腫 (AIDS-related lymphomas : ARLs) として含まれている。抗 HIV 薬を 3 剤以上組み合わせて使用する多剤併用療法 (antiretroviral therapy : ART) の導入前は, human immunodeficiency virus (HIV) 感染者は非感染者と比して 145 倍の頻度で NHL を合併しやすいことが報告された¹⁾。ART の導入後, HIV 感染者の生命予後は著しく改善したが, HIV 感染者の高齢化, 腫瘍ウイルスの共感染などの要因により, HIV 感染者の約 3 人に 1 人が, 悪性腫瘍が原因で亡くなるという報告がある²⁾。なかでも HIV 関連悪性リンパ腫 (HIV-related lymphomas : HRLs) は, HIV 感染者の 5~20% に合併し, 死因の 10% 以上を占めることから, HIV 感染者の長期予後を規定する重要な因子となっている³⁾。従来 HRLs は免疫不全と関連があるとされており, CD4 陽性 T リンパ球数 (CD4 数) が 100/ μ L 低下するごとに NHL の相対危険度は 1.48 倍に増加したとの報告もあるが⁴⁾ ART

の普及に伴い明らかな免疫不全のない HRLs も増加傾向にあるとされている⁵⁾。日本で行った調査では HIV 陽性者の剖検例の約 30% に未診断の HRLs の合併が見られたとの報告があり³⁾, 現在 AIDS 患者の約 5% 程度が HRLs を合併しているとされている⁶⁾。今回われわれは HIV 感染者に合併した悪性リンパ腫患者における臨床的特徴を明らかにするために症例集積による検討を行った。

対象および方法

2012 年 1 月 1 日から 2020 年 3 月 31 日までに大阪市立総合医療センター (以下当院) を受診した HIV 感染症患者のうち, 同期間に HRLs と診断された患者を対象とした。該当症例の HIV および HRLs の病勢, 治療について電子診療録を用いて後方視的に情報収集を行った。

結 果

結果を表 1 に示す。対象となったのは 19 例であった。性別は全例男性で, HRLs 発症時の年齢中央値は 43 歳 (範囲 : 31~69 歳) であった。ARLs である PCNSL ならびに NHL が 17 例, 非 AIDS 関連腫瘍である Hodgkin lymphoma (HL) が 2 例であった。19 例のうち 9 例が HRLs 発症前に HIV 感染が判明しており, HIV 感染の診断から HRLs を発

著者連絡先 : 小西啓司 (〒534-0021 大阪市都島区都島本通 2-13-22 大阪市立総合医療センター感染症内科)

2020 年 6 月 2 日受付 ; 2020 年 12 月 3 日受理

表 1 HIV 関連悪性リンパ腫を発症した 19 例の概要

症例	年齢 (歳)	HRLsの診断年 (年)	HRLsの診断時のCD4 (U/L)	診断時のウイルス量 (copies/mL)	HIV診断からHRLs発症までの期間	ART		HRLs診断後	HRLs発症時の他の日和見感染症	組織型	生後部位	病期	EBV感染染色		化学療法 ()内はコース数	転帰 (フォローアップ期間)
						HRLs診断前	HRLs診断時						EBER-ISH	EBNA-2/LMP-1		
1	57	2015	15	360,000	0ヶ月	-	EPZ+RAL	DLBCL	扁桃	扁桃	I	ND	ND	CHOP[6]+転注(MTX)[4]	死亡 (45ヶ月)	
2	36	2018	24	1,070,000	91ヶ月 (うち57ヶ月受診中断)	-	DVY+RAL	DLBCL	十二指腸	IV	IV	-	ND	hyper-CVAD[1]→R-CHOP[4]	生存 (20ヶ月)	
3	32	2015	30	135,000	0ヶ月	-	EPZ+RAL	DLBCL	虫垂	IV	IV	+	ND	R[9]→CHOP[6]+転注(MTX/Ara-C/Prednisolone)[4]	CR (56ヶ月)	
4	54	2018	76	<20	8ヶ月	DVY+PCX	DVY+RAL	DLBCL	心臓	IV	IV	-	ND	R[2]→CHOP[5]	死亡 (6ヶ月)	
5	58	2012	192	<20	14ヶ月	TVD+DRV/r	TVD+RAL	DLBCL	大腸	II E	II E	-	-/+	R-CHOP[5]	CR (98ヶ月)	
6	31	2015	388	<20	43ヶ月	TVD+DTG	TVD+DTG	DLBCL	頸部リンパ節	IV	IV	+	-/+	hyper-CVAD[4]→auto PBSCT	CR (51ヶ月)	
7	37	2019	427	64	10ヶ月	DVY+RAL	DVY+RAL	DLBCL	大腸	II	II	-	-/+	DA-EPOCH-R[1]→R-CHOP[5]+転注(MTX/Ara-C/Prednisolone)[2]	CR (12ヶ月)	
8	52	2012	10	680,000	0ヶ月	-	EPZ+RAL	PCNSL	脳	I E	I E	ND	ND	WBRT→High Dose MTX/Ara-C[1]+Rituximab[2]	死亡 (34ヶ月)	
9	33	2019	30	430,000	1ヶ月	-	DVY+RAL	PCNSL	脳	I E	I E	+	+/+	High Dose-MTX/Ara-C[1]→R[4]+MPV[1]→WBRT	生存 (14ヶ月)	
10	41	2012	73	420,000	0ヶ月	-	TVD+RAL	PCNSL	脳, 肺	IV	IV	+	ND	High Dose MTX[1]+WBRT→R[3]-MA[2]	死亡 (18ヶ月)	
11	40	2013	217	2,300,000	0ヶ月	-	TVD+RAL	PCNSL	脳	I E	I E	+	+/+	High Dose MTX→R-MPV[1]→R[3]-MA[2]+WBRT	死亡 (59ヶ月)	
12	47	2019	247	160,000	0ヶ月	-	EPZ+RAL	PCNSL	脳	IE	IE	-	ND	R-MPV[5]→auto PBSCT	生存 (5ヶ月)	
13	56	2018	21	600,000	1ヶ月	-	DVY+DTG	Burkitt	骨髄	IV	IV	-	ND	-	死亡 (10日)	
14	33	2014	404	74,000	3ヶ月	-	TVD+RAL	Burkitt	胃	IV	IV	ND	ND	CODOX-M/IVAC[2]	CR (71ヶ月)	
15	51	2015	819	<20	84ヶ月	STB	EPZ+RAL	Burkitt	腋窩リンパ節	I	I	-	ND	DA-EPOCH-R[6]+転注(MTX/Ara-C/Prednisolone)[5]→IVAC[2]→Rituximab[3]→auto PBSCT	CR (58ヶ月)	
16	55	2012	287	26,000	0ヶ月	-	EPZ+RAL	PBL	上顎	II	II	+	-/+	hyper-CVAD[2]→CHOP[2]→Radiation	CR (97ヶ月)	
17	43	2018	398	736,000	60ヶ月 (うち29ヶ月受診中断)	-	DVY+DTG	HGBL	腋窩リンパ節	III	III	-	ND	hyper-CVAD[2]+Rituximab[6]+転注(MTX/Ara-C/Prednisolone)[2]→減量THP-COP[3]	CR (19ヶ月)	
18	69	2018	297	<20	82ヶ月	TRI	EPZ+RAL	Hodgkin (混合細胞型)	頸部リンパ節	I	I	+	-/+	ABVD[2]→Radiation	CR (20ヶ月)	
19	38	2016	492	<20	144ヶ月	EPZ+EFV	EPZ+RAL	Hodgkin (結節硬化型)	腹腔内リンパ節	III	III	not done	-/+	ABVD[3]→auto PBSCT	不明 (転院)	

HIV-related lymphomas: HRLs. EBV-encoded small RNA in situ hybridization: EBER-ISH. EBV-determined nuclear antigen: EBNA. latent membrane protein-1: LMP-1, not done. ND, entricitabine/tenofovir alafenamide: DVY, emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate: TVD, abacavir/lamivudine: EPZ, dolutegravir: DTG, raltegravir: RAL, darunavir/cobicistat: PCX, darunavir/ritonavir: DRV/r, efavirenz: EFV, dolutegravir/abacavir/lamivudine: TRI, elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil: STB, *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: PcP, cytomegalovirus: CMV, primary central nervous system lymphoma: PCNSL, diffuse large B-cell lymphoma: DLBCL, plasmablastic lymphoma: PBL, high grade B-cell lymphoma: HGBL, whole-brain radiation therapy: WBRT, cyclophosphamide/doxorubicin/hydrochloride/oxycotin/prednisolone: CHOP, rituximab: R, cyclophosphamide/vincristine/doxorubicin/dexamethasone: hyper-CVAD, methotrexate/oxycotin/procarbazine: MPV, doxorubicin/bleomycin/vinblastine/dacarbazine: ABVD, cyclophosphamide/doxorubicin/vincristine/high dose methotrexate/etoposide/high dose cytarabine: CODOX-M/IVAC, dose adjusted etoposide/prednisone/vincristine/cyclophosphamide/doxorubicin: DA-EPOCH, cyclophosphamide/doxorubicin/vincristine/prednisolone: THP-COP, methotrexate: MTX, cytarabine: Ara-C, autologous peripheral blood stem cell transplantation: auto PBSCT, complete response: CR

症するまでの期間は中央値 60 カ月（範囲：8～144 カ月）であった。HRLs 発症前に HIV 感染が判明していたにもかかわらず ART 導入前に受診を中断し、HRLs の発症に伴い再受診となった症例が 2 例あった。HRLs 診断時の CD4 数は中央値 217/ μ L（範囲：10～819/ μ L）、HIV-RNA 量（ウイルス量）は中央値 135,000 copies/mL（範囲：検出感度未満～2,300,000 copies/mL）であった。19 例中 7 例が ART 施行中にもかかわらず HRLs を発症しており、その 7 例の CD4 数中央値は 388（範囲：76～819）/ μ L、ウイルス量は 6 例が検出感度未満であった。HRLs 診断時に他の AIDS 指標疾患を合併していたのは 4 例で、ニューモシスチス肺炎、食道カンジダ症、サイトメガロウイルス（cytomegalovirus : CMV）食道炎の合併が 1 例、CMV 脳炎、CMV 胃潰瘍の合併が 1 例、ニューモシスチス肺炎、食道カンジダ症の合併が 1 例、食道カンジダ症が 1 例であった。19 例すべてで ART が施行（開始または継続）され、ART の内容は abacavir/lamivudine (EPZ) + raltegravir (RAL) が 8 例と最も多く、emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (TDF/FTC : TVD) + RAL が 4 例、emtricitabine/tenofovir alafenamide (TAF/FTC : DVY) + RAL が 4 例、DVY + dolutegravir (DTG) が 2 例、TVD + DTG が 1 例であった。Key drug と backbone 別にみると、key drug は RAL が 15 例、DTG が 3 例であった。Backbone は EPZ が 8 例、DVY が 6 例、TVD が 5 例であった。年代別にみると 2016 年より前は 11 例中 6 例と EPZ が最も多く使用されていたが、TAF 製剤である DVY が販売承認を取得した 2016 年以降は、8 例中 6 例と DVY が最も多く使用されていた。HRLs の診断前から ART 施行中であった 7 例中 5 例で ART 内容の変更が行われたが変更内容は次のとおりであった。症例 4 : DVY + darunavir/cobicistat (PCX) → DVY + RAL、症例 5 : TVD + darunavir/ritonavir (DRV/r) → TVD + RAL、症例 15 : elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (STB) → EPZ + RAL、症例 18 : dolutegravir/abacavir/lamivudine (TRI) → EPZ + RAL、症例 19 : EPZ + efavirenz (EFV) → EPZ + RAL。

HRLs の組織型は diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) 7 例、PCNSL 5 例、Burkitt lymphoma (BL) 3 例、HL 2 例（結節性硬化型 1 例、混合細胞型 1 例）、plasmablastic lymphoma (PBL) 1 例、high grade B-cell lymphoma (HGBL) 1 例であった。原発部位はリンパ組織が 6 例、節外病変が 13 例（脳 5 例、消化管 5 例、その他 3 例）であった。病期は I 期が 7 例、II 期が 3 例、III 期が 2 例、IV 期が 7 例であった。ARLs 17 例のうち 6 例（35.3%）が Epstein-Barr virus (EBV) 感染が病理学的に確認され、17 例中 8 例（47.1%）は確認できず、17 例中 3 例（17.6%）は検査が行われていなかった。HL 2 例は 2 例とも病理学的に EBV が陽性であった。19 例中 18 例で化学療法が施行され、全身状態悪化のため

化学療法が施行されなかった 1 例は診断から 10 日後に死亡した。2020 年 3 月 31 日の時点で化学療法を施行した 18 例のうち 9 例が complete response (CR) となり、3 例が CR には至っていないが生存しており、5 例が死亡した。5 例のうち 3 例が悪性リンパ腫の進行による死亡、2 例が悪性リンパ腫以外の原因死（1 例は PCNSL の治療後 CR となっていたが胃形質細胞腫を発症し死亡、1 例は DLBCL の治療後に二次性の骨髄異形成症候群からの急性骨髄性白血病を発症し、白血病の進行により死亡）であった。

考 察

本検討では ARLs 診断時の CD4 数中央値は 192/ μ L で、範囲は 10～819/ μ L と幅があり、ARLs 17 例のうち 8 例（47%）が CD4 数 100/ μ L 以下で発症していた一方で、CD4 数が 500/ μ L 以上に回復していた症例での発症もみられた。CD4 数が減少すればするほど ARLs の発症リスクが上昇するとされており⁴⁾、欧米での報告では CD4 数が 100/ μ L 以下の発症が 41% と報告されており⁷⁾、本検討と同等であった。本検討では ARLs 17 例のうち節外病変を伴っていたのは 13 例（76.5%）と高頻度で、リンパ節病変は 4 例（23.5%）にすぎなかった。ARLs の特徴として非 HIV 感染者に比べて診断時の病気が進行している、中枢神経、消化管、骨髄などの節外臓器に高頻度に発生するなどの特徴があり^{8,9)}、特に消化管原発悪性リンパ腫は節外性リンパ腫の 30～50% 程度を占めるとされている¹⁰⁾。HIV 感染者では、表在リンパ節の腫脹がないという理由でリンパ腫を否定することはできないと考えられる。ARLs の発症に関して HIV による免疫不全、遺伝的異常、サイトカインの調節不良、EBV や Human Herpesvirus (HHV)-8 の影響が考えられている¹¹⁾。本検討では ARLs 17 例のうち EBV の感染を病理学的に確認できたのは 6 例（35.3%）と少なかったが、ARLs において EBV は多くの症例で陽性であり、DLBCL のうち胚中心芽球型の 20～30%、免疫芽球型の 90%、また PCNSL の 90～100%、Burkitt リンパ腫の 30% で陽性であるとされている¹²⁾。EBV は B リンパ球、T リンパ球、NK 細胞、上皮細胞、平滑筋細胞に感染し、潜伏感染ではごく限られた遺伝子である EBV-encoded small RNA (EBER) という特徴的な RNA が、蛋白としては核抗原 (EBV-determined nuclear antigen ; EBNA)-1, -2, -3A, -3B, -3C, -LP と潜伏感染膜蛋白 (latent infection membrane protein ; LMP)-1, -2A, -2B が発現している。これらの発現様式は宿主細胞の種類によって異なり、そのパターンによって発現が最も少ない潜伏感染 I 型、それより多い II 型およびすべてが発現される III 型に分類され (latency I～III)、発癌と密接に関わっている。Burkitt リンパ腫は latency I、HL では latency II、AIDS や臓器移植などに伴って起こる日和見リンパ腫では latency III を呈す

る。健康成人の場合、EBV 感染細胞は細胞障害性 T リンパ球に効率よく排除されるが、HIV 感染に伴う細胞性免疫機構の破綻は EBNA-2, LMP-1 陽性の B リンパ球の増殖を許し、悪性リンパ腫を発症させると考えられている¹³⁾。組織中の EBV の確認には、EBNA-2 や LMP-1 などの免疫染色が用いられることがあるが、これらはすべての EBV 感染細胞に発現がみられるわけではなく、免疫染色のため感度が悪い傾向にある。EBV 関連 RNA である EBV-encoded small RNA (EBER) は EBV 感染細胞全般に RNA として多量に発現しており、EBER の *in situ* hybridization (EBER-ISH) が最も感度が良いとされている¹⁴⁾。しかし EBER-ISH 法は半定量検査であり、陽性とする判定基準が確立していないため、陽性判定が施設、あるいは病理医によって異なってしまうという問題がある。また EBER-ISH と比べて、腫瘍組織中の EBV real-time PCR がより感度が高いバイオマーカーとなる可能性を示した報告もある¹⁵⁾。当院では EBER-ISH のみで病理学的検討を行っており、EBER-ISH が陰性で、EBV 感染なしと判断された症例においても EBV が腫瘍化に関連している可能性がある。

本検討において、HL の 2 例 (症例 18, 症例 19) はどちらも ART 施行中に HL を発症した。症例 18 は HL 発症の 82 カ月前に HIV 感染症と診断され、TRI 内服中で HL 発症時の CD4 数は 297/ μ L、ウイルス量は検出感度以下であった。HL 診断後に ART は EPZ+RAL に変更された。頸部リンパ節を原発とし、病期は I 期、組織型は混合細胞型で、EBER-ISH は陽性であった。Doxorubicin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine (ABVD) による化学療法後、放射線治療を行い CR となった。症例 19 は HL 発症の 144 カ月前に HIV 感染症と診断され、EPZ+EFV 内服中で HL 発症時の CD4 数は 492/ μ L、ウイルス量は検出感度以下であった。HL 診断後に ART は EPZ+RAL に変更された。腹腔内リンパ節を原発とし、病期は III 期、組織型は結節硬化型で EBER-ISH は陽性であった。ABVD による化学療法後、自己末梢血幹細胞移植が行われ、CR となった。HL は非エイズ関連腫瘍のうち最も多い腫瘍の 1 つであり、HIV 感染者は非感染者と比較して 15~30 倍の罹患率とされている¹⁶⁾。ART の HL に対する影響に関しては定見がなく、ART の普及により HL の頻度が増加したとの報告がある一方で¹⁷⁾ 有意な変化を認めないとの報告もある¹⁸⁾。いずれにしても、ARLs である NHL が ART の普及により著減しているのと異なり、HL は ART の普及により減少しておらず、本邦においては HIV 感染者の HL は増加傾向にあるとの報告もある⁵⁾。HIV に合併する HL の特徴として、病理学的に EBV 陽性率が高率 (80~100%)、予後不良の混合細胞型やリンパ球減少型などの組織型が多い、診断時より進行期である、などがあげられている¹⁹⁾。NHL では発症に免疫機能の

低下が強く関係しているのに対し、HL では ART により免疫機能が良好な患者での発症も多く、HIV 感染による免疫機能低下が関与しているかははっきりしていない⁵⁾。HL の発症には炎症反応が重要で、免疫再構築による炎症反応が関与しているとの報告もある²⁰⁾。CD4 陽性 T 細胞の回復は各種サイトカインの産生亢進を来すであろうし、こうした T 細胞サイトカインの一部は B 細胞系の細胞増殖に作用することが期待される。また、現在では HL の腫瘍細胞、すなわち CD30 陽性の Hodgkin 細胞や Reed-Sternberg 細胞は B 細胞系列であることが明らかとなっており、HL の発症において EBV 感染 B 細胞での latency III から latency II への感染様式変化が関与する可能性が示唆されている²¹⁾。HIV 感染者の HL における EBV 感染率の高さを考慮すると、HIV 感染の免疫機能低下が HL 発症に直接的に影響するのは部分的で、HIV 感染による EBV への干渉効果や EBV 感染・活性化に対する効果が HL 発症に関与している可能性も考えられる。

HRLs は非 HIV 関連悪性リンパ腫とは臨床像や治療法など異なる点も多く、非 HIV 関連悪性リンパ腫における rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, hydrochloride, oncovin, prednisolone (R-CHOP) のような標準的な治療法が確立されていない。2016 年に作成された HIV 関連悪性リンパ腫の治療の手引き²²⁾ によると DLBCL の治療は (1) CHOP, CDE, EPOCH が推奨されており、非 HIV 感染者における R-CHOP といった「gold-standard-therapy」がない (推奨 1B)、(2) ART を併用する (推奨 1B)、(3) rituximab は、CD4 > 50/ μ L の場合には併用する。CD4 < 50/ μ L では治療関連死亡が生じやすくなるので慎重に検討する (推奨 2B)、とされている。中枢神経への予防は Burkitt リンパ腫および高頻度で髄膜播種が予想されるタイプの DLBCL で行わなければならないとされている (推奨 1B)。当院での 7 例は R-CHOP が 3 例、CHOP が 1 例、cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, dexamethasone (hyper-CVAD) が 1 例、hyper-CVAD 後自己末梢血幹細胞移植 (autologous peripheral blood stem cell transplantation : auto-PBSCT) 施行が 1 例、DA-EPOCH-R が 1 例で施行された。中枢神経予防のための髄注は 3 例で施行された。Hodgkin リンパ腫においては (1) 比較試験はなく「gold-standard-therapy」はない、(2) 予後良好限局性 HL には ABVD 療法 2~4 回と局所放射線治療 20 Gy を行う (推奨 1B)、(3) 予後不良限局性 HL には ABVD 療法を 4 回と局所放射線治療 30 Gy を行う (推奨 1B)、(4) 進行期 HL には ABVD 療法を 6~8 回施行し、状況に応じて放射線治療を併用する (推奨 1B)、(5) ART を併用する (推奨 1C)、とされている²²⁾。当院での 2 例は 1 例が ABVD 後 auto-PBSCT を施行、1 例が ABVD と放射線治療を施行された。Burkitt リンパ腫においては

(1) cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, high-dose methotrexate, ifosfamide, etoposide, high-dose cytarabine (CODOX-M/IVAC)あるいはhyper-CVADが推奨されているが、比較試験はなくDLBCLと同様「gold-standard-therapy」がない(推奨1B)、(2)ARTを併用する(推奨1B)、とされている²²⁾。当院での2例は1例がCODOX-M/IVAC、1例がDA-EPOCH-R後auto-PBSCTを施行された。PCNSLの治療は(1)HIV感染症に合併したPCNSLの第一選択は、全身状態が良好であれば化学療法と思われる。しかし比較試験はなく「gold-standard-therapy」がない(推奨2C)、(2)ARTを併用する(推奨1C)、とされている²²⁾。当院での5例は3例がhigh-dose MTX/cytarabine (Ara-C) + rituximab、1例がhigh-dose MTX、1例がrituximab, methotrexate, oncovin, procarbazine (R-MPV)後、auto-PBSCTを施行された。5例中4例で全脳照射が行われ、4例中3例が死亡したが残る1例は高次機能障害などの後遺症を残すことも現在も生存している。

ART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。化学療法とARTを併用することで高い寛解率が得られ、ART以前と以後を比べると生存率が改善している²³⁾。悪性リンパ腫の診断時に日和見感染症を合併していることも少なくないが、日和見感染症の治療を行い、早期に副作用や相互作用の少ないARTを導入すべきである。本検討でも19例すべてでARTが施行され、ARTの内容は、key drugはRALが15例、DTGが3例であった。BackboneはEPZが8例、DVYが6例、TVDが5例であった。HRLsの診断前よりART施行中であった7例中5例でARTの変更が行われたがいずれも相互作用や腎障害の少ないレジメンへの変更と考えられた。2016年に作成されたHIV関連悪性リンパ腫の治療の手引き²²⁾のなかで化学療法を行う際に推奨される抗HIV薬が紹介されているが、今回われわれはその手引きに記載されていない抗HIV薬であるDVYを6例で使用した。2016年に販売承認を取得したTAFは、拡散アナログであるtenofovirのプロドラッグであり、従来のTDFで問題とされていた尿細管障害や骨密度低下を軽減できるとされており、相互作用、副作用が少ないとされている²⁴⁾。今回われわれはTAF製剤であるDVYを6例(31.6%)で使用したが、DVYを使用した6例のうち3例(症例2, 9, 17)で化学療法後の汎血球減少が遷延し、3例すべてで化学療法の変更または中止が行われ、1例でARTの変更が行われた(症例2: R-CHOP 4コース目終了後の血球減少が遷延し予定していた5コース目を中止、症例9: R-MPV 1コース後の血球減少が遷延し継続困難、症例17: hyper-CVAD 2コース+rituximab 4コース後の血球減少が遷延し

DVY+DTGからEPZ+DTGにARTを変更、減量THP-COPに化学療法を変更)。TAF製剤と化学療法後の汎血球減少の因果関係は不明であるが、TAF製剤はTDF製剤に比べて代謝産物であるtenofovir diphosphateの細胞内曝露量が約7倍との報告もある²⁵⁾。同じ核酸系逆転写酵素阻害薬であるzidovudineが骨髄抑制をきたすことなどから、TAF製剤が化学療法後の汎血球減少に関与した可能性も否定できないと考えられる。毎年新たな抗HIV薬が開発されており、HIV治療に関しては今後も変遷してくると思われるが、安全性の評価を十分にすべきである。

結 語

HRLsに対しては、ARTを導入しその後積極的に化学療法を施行することによって治療成績の向上が期待されるが、PCNSLなどの予後不良のリンパ腫ではいまだ死亡率も高いと考えられる。HLなどの悪性リンパ腫はART導入中でウイルス学的コントロールが良好で免疫機能が回復していても発症するとされている。またNHLのなかでもEBV感染が陰性で、ウイルス感染および免疫不全だけでは説明がつかない症例も存在した。免疫機能が安定していてもHRLsを発症する可能性を念頭に置き、早期発見が重要であると考えられる。

利益相反：開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Coté TR, Biggar 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. AIDS/Cancer Study Group. *Int J Cancer* 73: 645-650, 1997.
- 2) Bonnet F, Burty C, Lewden C, Costagliola D, May T, Bouteloup V, Rosenthal E, Jouglu E, Cacoub P, Salmon D, Chêne G, Morlat P: Changes in cancer mortality among HIV-infected patients: the Mortalité 2005 Survey. *Clin Infect Dis* 48: 633-639, 2009.
- 3) 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* 14: 229, 2014.
- 4) Mbulaiteye SM, Biggar RJ, Goedert JJ, Engels EA: Immune deficiency and risk for malignancy among persons with AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr* 32: 527-533,

- 2003.
- 5) Yotsumoto M, Hagiwara S, Ajisawa A, Tanuma J, Uehira T, Nagai H, Fujikawa Y, Maeda S, Kitano K, Arima N, Uno K, Iwai T, Hongo I, Ota Y, Fukutake K, Okada S : Clinical characteristics of human immunodeficiency virus-associated Hodgkin lymphoma patients in Japan. *Int J Hematol* 96 : 247–253, 2012.
 - 6) 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.
 - 7) Navarro WH, Kaplan LD : AIDS-related lymphoproliferative disease. *Blood* 107 : 13–20, 2006.
 - 8) Gabarre J, Raphael M, Lepage E, Martin A, Oksenhendler E, Xerri L, Tulliez M, Audouin J, Costello R, Golfier JB, Schlaifer D, Hequet O, Azar N, Katlama C, Gisselbrecht C : Human immunodeficiency virus-related lymphoma : relation between clinical features and histologic subtypes. *Am J Med* 111 : 704–711, 2001.
 - 9) Heise W : GI-lymphomas in immunosuppressed patients (organ transplantation ; HIV). *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 24 : 57–69, 2010.
 - 10) Koch P, del Valle F, Berdel WE, Willich NA, Reers B, Hiddemann W, Grothaus-Pinke B, Reinartz G, Brockmann J, Temmesfeld A, Schmitz R, Rube C, Probst A, Jaenke G, Bodenstein H, Junker A, Pott C, Schultze J, Heinecke A, Parwaresch R, Tiemann M : Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma : II. Combined surgical and conservative or conservative management only in localized gastric lymphoma—results of the prospective German multicenter study GIT NHL 01/92. *J Clin Oncol* 19 : 3874–3883, 2001.
 - 11) Carbone A : Emerging pathways in the development of AIDS-related lymphomas. *Lancet Oncol* 4 : 22–29, 2003.
 - 12) Raphael M : Lymphomas associated with HIV infection. (Swerdlow SH eds), WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (4th ed), Lyon, International Agency for Research on Cancer, pp 340–342, 2008.
 - 13) Rubinstein PG, Aboulafia DM, Zloza A : Malignancies in HIV/AIDS : from epidemiology to therapeutic challenges. *AIDS* 28 : 453–465, 2014.
 - 14) Osato T : Epstein-Barr virus infection and oncogenesis. *Gann Monogr Cancer Res* 45 : 3–16, 1998.
 - 15) Okamoto A, Yanada M, Inaguma Y, Tokuda M, Morishima S, Kanie T, Yamamoto Y, Mizuta S, Akatsuka Y, Yoshikawa T, Mizoguchi Y, Nakamura S, Okamoto M, Emi N : The prognostic significance of EBV DNA load and EBER status in diagnostic specimens from diffuse large B-cell lymphoma patients. *Hematol Oncol* 35 : 87–93, 2017.
 - 16) Deeken JF, Tjen-A-Looi A, Rudek MA, Okuliar C, Young M, Little RF, Dezube BJ : The rising challenge of non-AIDS-defining cancers in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 55 : 1228–1235, 2012.
 - 17) Biggar RJ, Jaffe ES, Goedert JJ, Chaturvedi A, Pfeiffer R, Engels EA : Hodgkin lymphoma and immunodeficiency in persons with HIV/AIDS. *Blood* 108 : 3786–3791, 2006.
 - 18) Seaberg EC, Wiley D, Martínez-Maza O, Chmiel JS, Kingsley L, Tang Y, Margolick JB, Jacobson LP : Cancer incidence in the multicenter AIDS Cohort Study before and during the HAART era : 1984 to 2007. *Cancer* 116 : 5507–5516, 2010.
 - 19) Re A, Casari S, Cattaneo C, Facchetti F, Cadeo G, Carosi G, Rossi G : Hodgkin disease developing in patients infected by human immunodeficiency virus results in clinical features and a prognosis similar to those in patients with human immunodeficiency virus-related non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 92 : 2739–2745, 2001.
 - 20) 岡田誠治 : HIV 感染症合併リンパ腫発症の危険因子. *日本臨牀* 73 : 70–74, 2015.
 - 21) Vockerodt M, Cader FZ, Shannon-Lowe C, Murray P : Epstein-Barr virus and the origin of Hodgkin lymphoma. *Chin J Cancer* 33 : 591–597, 2014.
 - 22) 味澤篤, 永井宏和, 小田原隆, 上平朝子, 四本美保子, 萩原将太郎, 田沼順子, 岡田誠治 : HIV 関連悪性リンパ腫治療の手引き Ver 3.0. *日本エイズ学会誌* 18 : 92–104, 2016.
 - 23) Antinori A, Cingolani A, Alba L, Ammassari A, Serraino D, Ciancio BC, Palmieri F, De Luca A, Larocca LM, Ruco L, Ippolito G, Cauda R : Better response to chemotherapy and prolonged survival in AIDS-related lymphomas responding to highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 15 : 1483–1491, 2001.
 - 24) Arribas JR, Thompson M, Sax PE, Haas B, McDonald C, Wohl DA, DeJesus E, Clarke AE, Guo S, Wang H, Callebaut C, Plummer A, Cheng A, Das M, McCallister S : Brief report : randomized, double-blind comparison of Tenofovir Alafenamide (TAF) vs Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF), each coformulated with elvitegravir, cobicistat, and Emtricitabine (E/C/F) for initial HIV-1 treatment : week 144 results. *J Acquir Immune Defic Syndr* 75 : 211–218, 2017.

25) Ruane PJ, DeJesus E, Berger D, Markowitz M, Bredeek UF, Callebaut C, Zhong L, Ramanathan S, Rhee MS, Fordyce MW, Yale K : Antiviral activity, safety, and pharmacokinetics/

pharmacodynamics of tenofovir alafenamide as 10-day monotherapy in HIV-1-positive adults. J Acquir Immune Defic Syndr 63 : 449–455, 2013.

HIV-Related Malignant Lymphoma in a Single Center of an AIDS Core Base Hospital : a Case Series

Keiji KONISHI, Hidenori NAKAGAWA, Tomohiro ASAOKA, Michinori SHIRANO and Tetsushi GOTO

Department of Infectious Diseases, Osaka City General Hospital

Background : After the introduction of antiretroviral therapy (ART), the survival prognosis of patients infected with human immunodeficiency virus (HIV) significantly improved, but HIV-related lymphomas (HRLs) are important factors that determine the long-term prognosis of patients infected with HIV. Conventionally, HRLs have been associated with immunodeficiency, but with the spread of ART, HRLs without immunodeficiency are also increasing. We collected and examined patients with HIV infection who developed HRLs at Osaka City General Hospital, a center of an AIDS core base hospital.

Subjects : Among patients with HIV infection who visited Osaka City General Hospital between January 1, 2012 and March 31, 2020, the subjects included those who were diagnosed with HRLs during the same period.

Results : Nineteen cases were included. The breakdown of HRLs was 17 cases of primary central nervous system lymphoma and non-Hodgkin lymphoma and 2 cases of Hodgkin lymphoma. Nine of the 19 patients had known HIV infection before the onset of HRLs. Seven of the 19 patients developed HRLs despite receiving ART. ART was administered in all 19 patients, and chemotherapy was administered in 18 of the 19 patients. Of the 18 patients who received chemotherapy, 9 achieved complete response, 3 survived, and 5 died.

Conclusion : Active treatment of HRLs after the introduction of ART is expected to improve treatment outcomes, but high-grade HRLs still have a high mortality rate. In some cases, HRLs may even develop during ART, and it is necessary to consider that HRLs may develop even if immune function is restored.

Key words : AIDS, lymphoma, ART