

原 著

HIV 関連悪性リンパ腫の臨床的特徴

遠藤 知之^{1,2)}, 後藤 秀樹^{1,2)}, 荒 隆 英^{1,2)}, 長谷川祐太¹⁾, 横山 翔大^{1,3)},
高橋 承吾^{1,3)}, 米田 和樹^{1,3)}, 橋本 大吾¹⁾, 橋野 聡^{2,4)}, 豊嶋 崇徳^{1,2)}

北海道大学病院 ¹⁾ 血液内科, ²⁾ 同 HIV 診療支援センター,
³⁾ エイズ予防財団, ⁴⁾ 北海道大学保健センター

背景: HIV 関連悪性リンパ腫は、死亡率の高い予後不良な合併症である。HIV 感染者では、背景に免疫不全が存在するため、その臨床的特徴は HIV 非感染者に発生する悪性リンパ腫とは異なっていることが指摘されており、至適治療法に関しても定まったものがない。

方法: 2006 年 4 月から 2020 年 3 月までに当院において悪性リンパ腫の診断・治療を行った HIV 感染症患者を対象とし、患者基本情報、悪性リンパ腫の診断・臨床経過等を診療録から収集し後方視的に解析した。また、同時期に当院で初発時治療を行った HIV 非感染悪性リンパ腫 359 例と比較した。

結果: 対象症例は 12 例で全例男性であった。リンパ腫発症時の年齢中央値は 47.5 歳 (33~64 歳)、末梢血 CD4 陽性リンパ球数の中央値は 54/ μ L (3~267/ μ L) であった。組織型は diffuse large B-cell lymphoma 8 例, Burkitt lymphoma 2 例, Hodgkin lymphoma 1 例, T-cell lymphoma 1 例であった。また、HIV 非感染者と比較して EBER 陽性例が有意に多く、Ki-67 高値例も多い傾向があった。さらに、治療時の血球減少が高度で、全例で grade 4 の好中球減少があり、治療中の感染症も有意に多く認められた。5 年全生存率は 83.3% であり、HIV 非感染悪性リンパ腫症例の 5 年全生存率 84.0% と同等であった。

考察: HIV 関連悪性リンパ腫は、病理組織のみでは診断が困難なことがあるため、表面形質や遺伝子検査などの情報も含めて総合的に判断する必要がある。HIV 感染者では HIV 非感染者と比べて治療時の血球減少が高度であったが、治療を完遂できれば HIV 非感染者と同等の生命予後が得られる可能性があるため、治療開始早期の感染症対策が重要と考えられた。

キーワード: HIV 感染症, 悪性リンパ腫, 病理組織, 血球減少

日本エイズ学会誌 24: 13-20, 2022

序 文

HIV 感染後に起こる原発性悪性リンパ腫は、HIV 関連悪性リンパ腫といわれ、AIDS 指標疾患である全身性の非ホジキンリンパ腫および原発性中枢神経リンパ腫 (AIDS 関連リンパ腫) と、非 AIDS 指標疾患であるホジキンリンパ腫に大別される。抗 HIV 療法 (anti-retroviral therapy: ART) の進歩に伴い、HIV 感染者の生命予後は飛躍的に改善し¹⁾、AIDS 関連リンパ腫に関しても ART 以前と比べると予後が改善しているが²⁾、AIDS 関連リンパ腫は、AIDS 指標疾患の中では依然として死亡率の高い合併症である^{3,4)}。また、HIV 感染者では、背景に免疫不全が存在するため、その病理学的特徴や臨床的特徴は HIV 非感染者に発生する悪性リンパ腫とは異なっていることが指摘されており^{5,6)}、至適治療法に関しても定まったものがない^{7,8)}。今回われわれは、当院における HIV 関連悪性リンパ腫の臨床的特徴を後方視的に解析し、診断・治療上の問題点・対策につ

いて考察した。

方 法

1. 対象患者

2006 年 4 月から 2020 年 3 月までに当院において悪性リンパ腫の治療を行った HIV 感染症患者、および同時期に当院で初発時治療を行った HIV 非感染悪性リンパ腫患者全例を対象とした。

2. 分析方法

患者基本情報、悪性リンパ腫の診断・臨床経過、検査データ等を診療録から収集し、後方視的に解析した。なお、予後因子に関しては、非ホジキンリンパ腫に対しては国際予後指標 (International Prognostic Index: IPI)⁹⁾、ホジキンリンパ腫に対しては国際予後スコア (International Prognostic Score: IPS)¹⁰⁾ を用いて評価した。また、悪性リンパ腫治療後の血球減少の程度に関しては、Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0¹¹⁾ を用いて評価した。また、統計学的解析として、年齢の比較には Mannwhitney の U 検定、その他の項目の比較には Fisher の正確検定を用いた。また、全生存率の解析には Log-rank

著者連絡先: 遠藤知之 (〒060-8638 札幌市北区北 15 条西 7
北海道大学大学院医学研究院・血液内科学教室)

2021 年 5 月 7 日受付; 2021 年 7 月 9 日受理

test を用いた。

3. 倫理的配慮

本研究を実施するにあたり、北海道大学病院の倫理委員会の承認を得た（研究番号：自 019-0421）。

結 果

1. HIV 関連悪性リンパ腫

対象期間に HIV 関連悪性リンパ腫を発症した全 12 症例の患者背景を表 1 に示す。悪性リンパ腫発症時の年齢は 33 歳から 64 歳、中央値 47.5 歳で全例男性であった。病理診断による組織型は diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) (primary central nervous system lymphoma を含む) が 8 例と最も多く、以下 Burkitt lymphoma 2 例、Hodgkin lymphoma 1 例、peripheral T-cell lymphoma 1 例であった。クリニカルステージは 12 例中 9 例がステージ 3 または 4 の進行期で、節外病変を有している症例が多数認められた。また、IPI や IPS による予後因子も High risk または High-Intermediate risk の症例が多数を占めていた。HIV 感染症に関しては、悪性リンパ腫発症時に HIV 感染が判明した症例がほとんどであったが、悪性リンパ腫発症時に ART がすでに開始されていた症例も 3 例みられた。症例 2 と症例 11 はアド

ヒアランスが不良でほとんど内服をしておらず、HIV 感染症のコントロールが不良な状態のときに悪性リンパ腫を発症した。症例 6 は、ART 開始 2 カ月後に悪性リンパ腫の病変が顕在化して診断に至った。悪性リンパ腫診断時の末梢血 CD4 陽性リンパ球数は、中央値 54/ μ L (3~267/ μ L) と高度に低下していた。12 例中 5 例においては、悪性リンパ腫発症時に表 1 に記載したような他の AIDS 指標疾患も併発していた。HBs 抗原陽性例が 2 例みられたが (症例 3, 4)、HCV 抗体陽性例はみられなかった。全 12 例の臨床経過のまとめを表 2 に示す。悪性リンパ腫の治療に関しては組織型によってさまざまだが、CHOP 療法 (cyclophosphamide/doxorubicin/vincristine/prednisolone) を基本としたものが多く、B 細胞性リンパ腫の症例では、1 例を除き全例で rituximab が併用されており、HIV 非感染者とほぼ同様の治療が行われていた。中枢再発予防としての抗癌剤髄腔内投与は、12 例中 7 例で施行されており、施行の有無は主治医の判断で決定されていた。ART に関しては、2009 年以前はキードラッグとして非核酸系逆転写酵素阻害剤やプロテアーゼ阻害剤が使用されていたが、2010 年以降は全例インテグラーゼ阻害剤が使用されていた。HBs 抗原陽性の 2 例は、いずれも tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine

表 1 悪性リンパ腫診断時の患者背景

症例	年齢	性別	病理診断	CS	節外病変	予後因子 (IPI)	ART 歴	CD4 数 (μ L)	HIV-RNA (copies/mL)	併発 AIDS 指標疾患
1	57	男	BL	IV	骨髄, 肝	High	無	153	31,800	なし
2	35	男	DLBCL	IV	骨, 胃	High-Int	有	4	90,400	食道カンジダ症, HIV 脳症
3	37	男	DLBCL	IV	骨髄, 胃, 皮膚, 肺	High	無	3	36,000	なし
4	43	男	DLBCL	I	なし	Low	無	246	11,300	なし
5	58	男	PTCL	IV	骨髄, 骨, 肝	High-Int	無	267	524,000	なし
6	52	男	PCNSL	IE	脳	Low	有	44	1,250	CMV 網膜炎
7	64	男	DLBCL	IV	消化管	High-Int	無	ND	ND	なし
8	33	男	DLBCL	I	なし	Low	無	54	9,950,000	なし
9	54	男	DLBCL	IV	皮膚, 髄液	High-Int	無	56	179,000	食道カンジダ症
10	38	男	HL	III	なし	IPS 3	無	132	142,000	PCP
11	36	男	BL	IV	骨髄, 骨, 胃, 肺肝, 腹水, 副鼻腔	High-Int	有	9	92,900	なし
12	63	男	DLBCL	IV	消化管, 肝, 前立腺	High	無	25	85,000	食道カンジダ症, PCP, HIV 脳症, CMV 腸炎

BL, Burkitt lymphoma ; DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma ; PTCL, peripheral T-cell lymphoma ; PCNSL, primary central nervous system lymphoma ; HL, Hodgkin lymphoma. CS, clinical stage ; IPI, international prognostic index ; IPS, international prognostic score ; CMV, cytomegalovirus ; PCP, pneumocystis pneumonia.

表 2 臨床経過

症例	悪性リンパ腫治療内容	治療中の感染症	治療効果	転帰 (死因)	観察期間 (月)
1	R-Hyper CVAD/MTX/AraC	口腔カンジダ症, FN	CR	無再発生存	163+
2	R-CHOP	CMV 網膜炎, 肺炎, ウイルス脳炎	SD	死亡 (リンパ腫, 感染症)	5
3	CHOP	肺炎, 敗血症	CR	無再発生存	141+
4	R-CODOXM-IVAC + Radiation	腎盂腎炎, 敗血症	CR	無再発生存	129+
5	CHOP	FN	CR	無再発生存	83+
6	High dose MTX	FN	CR	無再発生存	79+
7	R-CHOP	FN	CR	無再発生存	51+
8	R-CHOP	FN, 肺炎	CR	無再発生存	49+
9	R-EPOCH + R-High dose MTX	CMV 網膜炎, FN	CR	無再発生存	38+
10	ABVD	FN	CR	無再発生存	31+
11	R-CHOP → short course EPOCH-RR	FN	CR	無再発生存	14+
12	R-CHOP → R-DeVIC	肺炎, 敗血症, CMV 腸炎	PD	死亡 (リンパ腫, 感染症)	6

R, rituximab ; Hyper CVAD/MTX/AraC, cyclophosphamide/vincristine/doxorubicin/dexamethasone/methotrexate/cytarabine ; CHOP, cyclophosphamide /doxorubicin/vincristine/prednisolone ; CODOXM-IVAC, cyclophosphamide/vincristine/doxorubicin/methotrexate/ifosfamide/etoposide/cytarabine ; EPOCH, etoposide/prednisolone/vincristine/cyclophosphamide/doxorubicin ; ABVD, doxorubicin/bleomycin/vinblastine/dacarbazine ; DeVIC, dexamethasone/etoposide/ifosfamide/carboplatin ; FN, febrile neutropenia ; CR, complete response ; SD, stable disease ; PD, progressive disease.

(TDF/FTC) を含む ART を併用しており、経過中に B 型肝炎の悪化はみられなかった。

悪性リンパ腫の治療中は、発熱性好中球減少症 (febrile neutropenia : FN) を含め全例で感染症の合併が認められた。特に感染症の合併が多かった症例 2 と症例 12 は、抗癌剤の減量や投与間隔の延長を余儀なくされ、悪性リンパ腫の治療が不十分となり寛解に至らず、悪性リンパ腫の増悪および感染症により死亡した。他の 10 例は、抗癌剤の減量を行わずに全コースを完遂し、観察期間中央値 50 カ月 (5~163 カ月) で悪性リンパ腫の再発を認めず生存中である。

2. HIV 非感染悪性リンパ腫との臨床的特徴の比較

次に、同時期に当院で初発時治療を行った HIV 非感染者の悪性リンパ腫 (HIV 陰性群) 359 例と比較した。それぞれの患者背景を表 3 に示す。年齢は HIV 陽性群が HIV 陰性群と比べて有意に若く、男女比にも有意差が認められた。組織学的には HIV 陽性群において DLBCL や Burkitt lymphoma などの aggressive lymphoma が多く、HIV 陰性群にみられる follicular lymphoma のような low grade lymphoma はみられなかった。臨床病期や節外病変の有無に関しては両群に有意差はみられなかった。また、HIV 陽性群では Epstein-Barr virus-encoded small RNAs (EBER) 陽性例が有

意に多く、細胞の増殖速度の指標である Ki-67 の高値例も多い傾向があった。さらに、HIV 陰性群では、治療中に感染症の合併が認められた症例が 29.0% であったが、HIV 陽性群では全例で HIV 感染症以外の感染症の合併があり、有意に多いという結果だった。

3. 悪性リンパ腫治療中の血球減少

CHOP および CHOP 類縁治療を行った症例を抽出して血球減少について比較した (図 1)。HIV 陽性群では全例で Grade 4 の好中球減少を認めたが、HIV 陰性群においても 60.8% に認められ、Grade 3, 4 の好中球減少を来した割合は両群間で有意差はなかった。しかしながら HIV 陽性群においては、貧血、血小板減少についても高度であり、いずれも 75.0% の症例が Grade 3, 4 となっていた。これらは、HIV 陰性群と比較しても有意に低下していた。

4. 悪性リンパ腫の予後

2020 年 6 月時点での両群の全生存率 (overall survival: OS) の Kaplan-Meier 曲線を図 2 に示す。観察期間中央値は HIV 陽性群で 50 カ月 (5~163 カ月)、HIV 陰性群で 36 カ月 (0~167 カ月) であった。HIV 陽性群において早期死亡がみられたが、その後はプラトーとなっており、5 年の OS は HIV 陽性群で 83.3%、HIV 陰性群で 84.0% であり同

表 3 HIV 感染者および HIV 非感染者の患者背景

項目	HIV (-), n=359	HIV (+), n=12	p 値
年齢 (中央値)	15~86 歳 (62.0)	33~64 歳 (47.5)	<0.01
男性/女性	192/167	12/0	<0.001
臨床診断 DLBCL	200 (55.7%)	8 (66.7%)	<0.01
BL	5 (1.4%)	2 (16.7%)	
FL	57 (15.9%)	0 (0.0%)	
PTCL	34 (9.5%)	0 (0.0%)	
NK/T	15 (4.2%)	0 (0.0%)	
HL	23 (6.4%)	1 (8.3%)	
その他	25 (7.0%)	1 (8.3%)	
Stage			
I	64 (17.8%)	3 (25.0%)	0.26
II	60 (16.7%)	0 (0.0%)	
III	55 (15.3%)	1 (8.3%)	
IV	180 (50.1%)	8 (66.7%)	
節外病変			
あり	251 (69.9%)	9 (75.0%)	1
なし	108 (30.1%)	3 (25.0%)	
EBER			
陽性	30 (22.1%)	6 (60.0%)	<0.0001
陰性	106 (77.9%)	4 (40.0%)	
Ki-67 陽性率			
80%<	86 (55.1%)	7 (100.0%)	0.05
40~79%	48 (30.8%)	0 (0.0%)	
>40%	22 (14.1%)	0 (0.0%)	
治療中の感染症合併			
あり	104 (29.0%)	12 (100.0%)	<0.000001
なし	255 (71.0%)	0 (0.0%)	

DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma ; BL, Burkitt lymphoma ; FL, follicular lymphoma ; PTCL, peripheral T-cell lymphoma ; NK/T, natural killer/T-cell lymphoma ; HL, Hodgkin lymphoma ; EBER, Epstein-Barr virus-encoded small RNAs.

等であった。

考 察

ART が確立される以前, HIV 感染者での悪性リンパ腫の発生頻度は, HIV 非感染者と比較して 25~150 倍高いとされていた。ART が確立された現在においても, 非ホジキンリンパ腫の発症リスクは, HIV 非感染者の 10 倍以上で, 特に Burkitt lymphoma や primary central nervous system lymphoma (PCNSL) の発症リスクは 30~40 倍高いと報告されている¹²⁾。また, plasmablastic lymphoma や primary effusion lymphoma など, HIV 非感染者ではほとんどみられない組織型もみられる。Hodgkin lymphoma に関しても, HIV 感染者では HIV 非感染者の 5~20 倍の発生頻度と報告さ

れている¹³⁾。

HIV 関連悪性リンパ腫の臨床的特徴として, 悪性リンパ腫で頻用される Ann Arbor 分類の, B 症状 (発熱, 盗汗, 体重減少) を呈する症例が 75~85% と多いことや, 節外性リンパ腫 (中枢神経系, 消化器系, 呼吸器系, 骨髄, 副腎, 体腔など) の形態をとるものが多いことが報告されている^{14,15)}。本検討においても, 悪性リンパ腫発症時に 12 例中 9 例が B 症状, 9 例が節外病変を有しており, 既報と同様の頻度であった。

HIV 関連悪性リンパ腫の診断は, HIV 非感染者と同様に病理組織によるが, HIV 感染者では病理組織所見が非典型となる場合があることに注意を要する⁵⁾。HIV 感染者では免疫応答が通常と異なっているため, Burkitt lymphoma

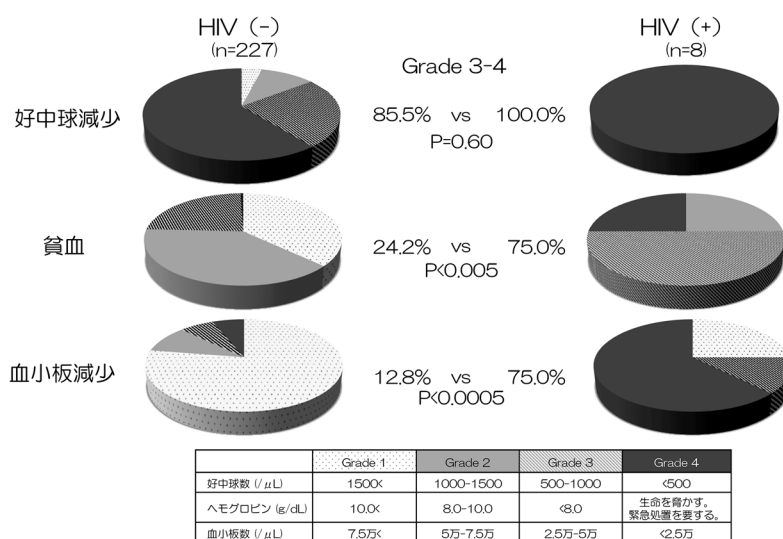


図 1 血球減少

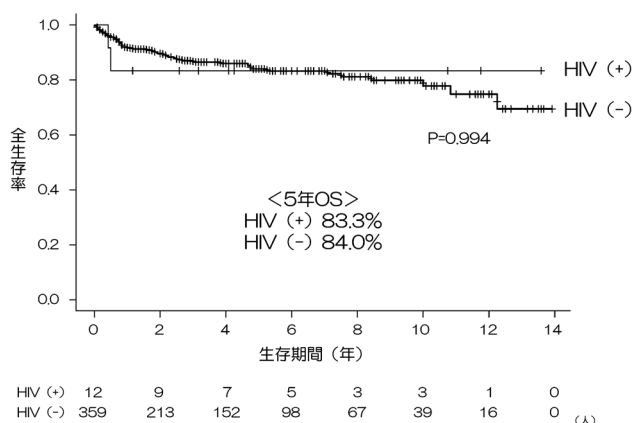


図 2 全生存率 (OS)

において特徴的な Starry sky 像が見られなかったり、細胞が大型化することが報告されており、Burkitt lymphoma が DLBCL と診断されることがある³⁾。また、HIV 感染により CD4 陽性 T 細胞が減少しているため、背景の T 細胞がほとんど CD8 陽性となっていることから、CD8 陽性の T 細胞性リンパ腫と診断されることがある。このように、HIV 関連悪性リンパ腫は、病理組織のみでは診断が困難なことがあるため、染色体検査、遺伝子検査、表面形質などの情報も含めて総合的に治療方針を決定する必要があると考えられた。本検討における症例 4 は、病理組織上 Burkitt lymphoma が鑑別に上がったものの、細胞が大型であり、Burkitt lymphoma に特徴的な starry sky 像を欠いていることから、病理診断としては DLBCL であった。しかしながら、免疫染色で CD10、CD20 が陽性、Ki-67 陽性率が 90% 以上、FISH 法による染色体検査で t (8:14) (q24;q32) を

87.7% に認めたため、高悪性度の DLBCL として Burkitt lymphoma に準じた強力な治療を行った。症例 5 は、病理組織上はリンパ球の異形成がはっきりせず、CD4 陽性細胞に比して CD8 陽性が大半を占めていたことから暫定的に peripheral T-cell lymphoma の診断となったが、後の再検討において B 細胞性リンパ腫の診断となった。

HIV 関連悪性リンパ腫の治療に関しては、スタンダードな治療法は確立していない。悪性リンパ腫の中で最も頻度の高い DLBCL の初回治療を例にとると、HIV 非感染者においては R-CHOP 療法 (rituximab/cyclophosphamide/doxorubicin/vincristine/prednisolone) が gold-standard であるが、HIV 感染者の DLBCL では、R-CHOP 療法⁷⁾の他、R-EPOCH 療法 (rituximab/etoposide/prednisolone/vincristine/cyclophosphamide/doxorubicin)、R-CDE 療法 (rituximab/cyclophosphamide/doxorubicin/etoposide) などが選択される^{7,8)}。また、HIV 非感染者における B 細胞性リンパ腫の治療においては、基本的に rituximab が併用されるが、HIV 感染者の場合に rituximab を併用するかどうかは、患者の病態によって意見の分かれるところである。Kaplan らの 2005 年の報告では、HIV 感染者の悪性リンパ腫の治療に rituximab を併用すると、悪性リンパ腫の再発率は減るものの、治療関連感染症による死亡が有意に増加し、特に CD4 陽性細胞数が 50/ μL 未満の症例でその傾向が顕著であったと報告している¹⁶⁾。一方で、より最近の報告では、CD4 陽性細胞数が低値であっても、rituximab を併用することにより悪性リンパ腫の完全寛解率を改善させ、無増悪生存期間や全生存期間が有意に延長すると報告されている^{17,18)}。National Comprehensive Cancer Network (NCCN) のガイドラインでは、HIV 感染者の悪性リンパ腫の治療に rituximab 併用を推奨しているが、

CD4 陽性細胞数が 50/μL 未満の場合は、血球減少と感染症に対して、最大限の支持療法と厳重な観察を要するとしている⁷⁾。また British HIV Association (BHIVA) のガイドラインでは、CD4 陽性細胞数にかかわらず、すべての症例に対して rituximab 併用を推奨している¹⁹⁾。本邦における HIV 関連悪性リンパ腫治療の手引きでは、CD4 陽性細胞数が 50/μL 以上の場合は、rituximab 併用を推奨しているものの、50/μL 未満の場合の rituximab 併用に関しては十分な結論がでていないとしている⁶⁾。今回の当科での後方視的検討では、B 細胞性悪性リンパ腫 10 例のうち、発症時に CD4 陽性細胞数が 3/μL だった症例 3 と、rituximab の有用性が明らかではない PCNSL の症例 6 以外は、全例 rituximab を併用していた。

HIV 関連悪性リンパ腫の治療の際には、しばしば血球減少が問題となる^{16,20)}。本検討においても、HIV 陽性群では、HIV 陰性群と比較して血球減少が高度であり、2 例が悪性リンパ腫の増悪および感染症により早期に死亡した。HIV 感染者において血球減少が高度となる原因として、HIV 自体による造血抑制や^{21,22)}、日和見感染症の予防や治療に用いる併用薬による骨髄抑制などが考えられる。そのため、HIV 感染者に対する悪性リンパ腫の治療時には、血球減少対策として、ART の併用および G-SCF の積極的な使用が望ましいと考えられる。また、骨髄抑制のかかる薬剤を極力さけることが望ましいことから、ニューモシスチス肺炎の予防として一般的に使用される sulfamethoxazole-trimethoprim (ST) 合剤の代わりに atovaquone を使用したり、vincristine などの CYP3A4 代謝の抗癌剤を使う際は前後 24 時間アゾール系抗真菌剤を中止するなどの対策が必要と考えられる。また、HIV 非感染者の血液疾患の治療の際には、サイトメガロウイルス (CMV) 抗原血症がみられた際に、実際の CMV 感染症を発症していなくても予防的に ganciclovir を投与することが多いが、HIV 感染者の場合には、ganciclovir の骨髄抑制によるデメリットを鑑みて CMV 抗原血症のみでは ganciclovir による治療介入を行わないなどの配慮も必要と考えられる。

悪性リンパ腫治療の際の ART 併用に関しては、日和見感染症の合併症を低下させるのみならず、悪性リンパ腫の完全寛解率も改善させることが報告されており¹⁷⁾、基本的には全例で ART を併用すべきと考えられる。しかしながら、薬物相互作用により vincristine などの抗癌剤の毒性が増強される可能性があるため、ritonavir や cobicistat などの CYP 阻害剤を含んだ ART regimen は避けるべきと考えられる。また、悪性リンパ腫の治療中はプロトンポンプ阻害剤や H₂ ブロッカーなどの制酸薬を必要とすることが多いため、制酸薬との併用で血中濃度が低下する rilpivirine の使用も避けることが望ましい。そのため、キードラッグ

としては、薬物相互作用の少ない raltegravir などのインテグラーゼ阻害剤が望ましいと考えられている^{6,23)}。

本検討において、HIV 感染者および HIV 非感染者の 5 年生存率はいずれも 80% 以上であり同等の結果であった。ただし、本検討は後方視的解析であり、2 群間の症例数や悪性リンパ腫の病理組織が異なっている。また、HIV 感染者のほうが有意に年齢が若いなどの患者背景の違いや、大学病院に紹介されてくる HIV 非感染者の悪性リンパ腫は、予後不良な背景をもった症例が多いなどの施設バイアスが存在することから、実際の予後を直接比較することは困難である。また、今回の HIV 関連悪性リンパ腫症例の中には、plasmablastic lymphoma や primary effusion lymphoma のようなきわめて予後不良な疾患が含まれていなかったことも、HIV 感染者の予後が良かった一因となっている可能性がある。しかしながら、HIV 感染者において観察期間中央値 50 カ月で 5 年生存率 80% 以上が得られていることから、ART が確立した現在においては、HIV 感染者であっても十分に長期予後が得られる可能性があると考えられた。当院には感染症科がないため、血液内科において HIV 感染症の診療を行っているが、HIV 感染症の診療科と悪性リンパ腫の診療科が同一ではない施設も多いと思われる。血球減少が高度となる HIV 関連悪性リンパ腫に対して十分な強度の治療を行うためには、抗癌剤治療に精通したスタッフ (医師や看護師など) が、抗癌剤治療に適した環境 (可能であればクラス 10,000 などの準無菌管理が可能な環境) で行うのが望ましく、HIV 診療科と血液内科が密に連携をとりながら診療にあたるのが重要と考えられる。

結 語

HIV 関連悪性リンパ腫の診断は、病理組織だけではなくさまざまな情報から総合的に判断し、適切な治療を行うことが重要と考えられた。また、十分な感染症対策を行いつつ治療を完遂できれば、HIV 非感染者と同等の生命予後が得られる可能性があるため、治療に際しては、必要以上に悪性リンパ腫の治療強度を弱めず、患者の全身状態や免疫状態に応じた過不足ない治療を行うことが重要と考えられた。

謝辞

本研究にご協力いただきました皆様に深謝いたします。

利益相反：本研究において利益相反に相当する事項はない。

文 献

1) Lohse N, Obel N : Update of survival for persons with HIV

- infection in Denmark. *Ann Intern Med* 165 : 749–750, 2016.
- 2) Lim ST, Karim R, Tulpule A, Nathwani BN, Levine AM : Prognostic factors in HIV-related diffuse large-cell lymphoma : before versus after highly active antiretroviral therapy. *J Clin Oncol* 23 : 8477–8482, 2005.
 - 3) Hagiwara S, Nagai H, Tanaka J, Okada S : The current state of human immunodeficiency virus-associated lymphoma in Japan : a nationwide retrospective study of the Japanese Society of Hematology Blood Disease Registry. *Int J Hematol* 110 : 244–249, 2019.
 - 4) ART 早期化と長期化に伴う日和見感染症への対処に関する研究班 : HIV 感染症に伴う日和見合併症の全国実態調査. 2017.
 - 5) 大田泰徳, 比島恒和, 望月眞, 児玉良典, 片野晴隆 : エイズ関連リンパ腫の病理診断. *病理と臨床* 30 : 195–203, 2012.
 - 6) 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.
 - 7) NCCN Guidelines Version 4.2019. AIDS-Related B-cell Lymphomas.
 - 8) Noy A : Optimizing treatment of HIV-associated lymphoma. *Blood* 134 : 1385–1394, 2019.
 - 9) International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project : A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 329 : 987–994, 1993.
 - 10) Hasenclever D, Diehl V : A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med* 339 : 1506–1514, 1998.
 - 11) U.S. Department of Health and Human Services : Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0.
 - 12) Gibson TM, Morton LM, Shiels MS, Clarke CA, Engels EA : Risk of non-Hodgkin lymphoma subtypes in HIV-infected people during the HAART era : a population-based study. *AIDS* 28 : 2313–2318, 2014.
 - 13) Bohlius J, Schmidlin K, Boue F, Fatkenheuer G, May M, Caro-Murillo AM, Mocroft A, Bonnet F, Clifford G, Papanizos V, Miro JM, Obel N, Prins M, Chene G, Egger M : Collaboration of Observational HIV-1-related Lymphoma in the era of combination antiretroviral therapy : incidence and evolution of CD4(+) T-cell lymphocytes. *Blood* 117 : 6100–6108, 2011.
 - 14) Grulich AE, Wan X, Law MG, Milliken ST, Lewis CR, Garsia RJ, Gold J, Finlayson RJ, Cooper DA, Kaldor JM : B-cell stimulation and prolonged immune deficiency are risk factors for non-Hodgkin's lymphoma in people with AIDS. *AIDS* 14 : 133–140, 2000.
 - 15) Levine AM : Acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma. *Blood* 80 : 8–20, 1992.
 - 16) 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.
 - 17) Barta SK, Xue XN, Wang D, Tamari R, Lee JY, Mounier N, Kaplan LD, Ribera JM, Spina M, Tirelli U, Weiss R, Galicier L, Boue F, Wilson WH, Wyen C, Oriol A, Navarro JT, Dunleavy K, Little RF, Ratner L, Garcia O, Morgades M, Remick SC, Noy A, Sparano JA : Treatment factors affecting outcomes in HIV-associated non-Hodgkin lymphomas : a pooled analysis of 1546 patients. *Blood* 122 : 3251–3262, 2013.
 - 18) Wyen C, Jensen B, Hentrich M, Siehl J, Sabranski M, Esser S, Gillor D, Muller M, Van Lunzen J, Wolf T, Bogner JR, Wasmuth JC, Christ H, Fatkenheuer G, Hoffmann C : Treatment of AIDS-related lymphomas : rituximab is beneficial even in severely immunosuppressed patients. *AIDS* 26 : 457–464, 2012.
 - 19) Bower M, Palfreeman A, Alfa-Wali M, Bunker C, Burns F, Churchill D, Collins S, Cwynarski K, Edwards S, Fields P, Fife K, Gallop-Evans E, Kassam S, Kulasegaram R, Lacey C, Marcus R, Montoto S, Nelson M, Newsom-Davis T, Orkin C, Shaw K, Tenant-Flowers M, Webb A, Westwell S, Williams M, British HIV Association : British HIV Association guidelines for HIV-associated malignancies 2014. *HIV Med* 15 (Suppl 2) : 1–92, 2014.
 - 20) Gopal S, Fedoriv Y, Kaimila B, Montgomery ND, Kasonkanji E, Moses A, Nyasosela R, Mzumara S, Varela C, Chikasema M, Makwakwa V, Itimu S, Tomoka T, Kamiza S, Dhungel BM, Chimzimu F, Kampani C, Krysiak R, Richards KL, Shea TC, Liomba NG : CHOP chemotherapy for aggressive non-Hodgkin lymphoma with and without HIV in the antiretroviral therapy era in Malawi. *PLoS One* 11 : e0150445, 2016.
 - 21) Bordoni V, Bibas M, Viola D, Sacchi A, Cimini E, Tumino N, Casetti R, Amendola A, Ammassari A, Agrati C, Martini F : Bone marrow CD34(+) progenitor cells from HIV-infected patients show an impaired T cell differentiation potential

- related to proinflammatory cytokines. *AIDS Res Hum Retroviruses* 33 : 590–596, 2017.
- 22) Koka PS, Reddy ST : Cytopenias in HIV infection : mechanisms and alleviation of hematopoietic inhibition. *Curr HIV Res* 2 : 275–282, 2004.
- 23) Fulco PP, Hynicka L, Rackley D : Raltegravir-based HAART regimen in a patient with large B-cell lymphoma. *Ann Pharmacother* 44 : 377–382, 2010.

Clinical Characteristics of Human Immunodeficiency Virus-Associated Malignant Lymphoma

Tomoyuki ENDO^{1,2)}, Hideki GOTO^{1,2)}, Takahide ARA^{1,2)}, Yuta HASEGAWA¹⁾, Shota YOKOYAMA^{1,3)}, Shogo TAKAHASHI^{1,3)}, Kazuki YONEDA^{1,3)}, Daigo HASHIMOTO¹⁾, Satoshi HASHINO^{2,4)} and Takanori TESHIMA^{1,2)}

¹⁾ Department of Hematology, and ²⁾ HIV Infection Medical Support Center, Hokkaido University Hospital, ³⁾ Japan Foundation for AIDS Prevention, ⁴⁾ Hokkaido University Health Care Center

Background : Human immunodeficiency virus (HIV)-associated malignant lymphoma is one of the most severe complications of HIV-infected patients, and its mortality is high. The clinical characteristics of HIV-associated malignant lymphoma differ from that in the general population due to differences in the immune status. There is no standard therapy for HIV-associated malignant lymphoma.

Methods : Patients with HIV-associated malignant lymphoma who were treated in our hospital from April 2006 to March 2020 were retrospectively analyzed. General information on the patients, pathological diagnosis of the lymphomas, clinical data and the clinical course were collected from medical records. These data were compared with those of 359 non-HIV-infected patients with malignant lymphoma who were treated in our hospital in the same period.

Results : The patients were 12 men with HIV-associated malignant lymphoma (median age of 47.5 [range : 33–64] years old). The median CD4⁺ lymphocyte count in the peripheral blood was 54/ μ L (range : 3–267/ μ L). The pathological diagnosis was diffuse large B-cell lymphoma in eight, Burkitt lymphoma in two, and Hodgkin lymphoma and T-cell lymphoma in one each. The Epstein-Barr virus-encoded small RNAs (EBER) expression and Ki-67 positivity rate were higher in the HIV-infected patients than in the non-HIV-infected patients. Cytopenia during treatment of lymphoma was more severe in the HIV-infected patients than in the non-HIV-infected patients. All HIV-infected patients had grade 4 neutropenia, and many developed infectious disease. The 5-year overall survival rates were 83.3 and 84.0% in the HIV-infected and non-HIV-infected patients, respectively.

Discussion : The diagnosis of HIV-associated malignant lymphoma by pathology is sometimes difficult, so a comprehensive evaluation with additional information, such as cell surface antigens and genetic analyses should be conducted. The prognosis of malignant lymphoma in HIV-infected patients might be the same as that in non-HIV-infected patients if treatment of the lymphoma can be completely accomplished. Controlling infection during lymphoma treatment was considered important for improving the prognosis of HIV-associated malignant lymphoma.

Key words : HIV-infected patients, malignant lymphoma, histopathology, cytopenia