

1 はじめに

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、その診断には種々の画像診断と病理組織診断が重要である。AIDS 指標疾患である全身性の非ホジキンリンパ腫及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¹⁾。HIV 感染それ自体には直接的な発癌性はないと考えられているので、EBV、HHV8 など種々のウイルス再活性化やサイトカインの産生・調整異常、あるいは癌遺伝子の活性化が、病因として考えられている^{2),3)}。AIDS 関連非ホジキンリンパ腫の発生頻度は、HIV 陽性者では一般人に比較して 60 ～ 200 倍高いとされ³⁾、AIDS 患者の長期予後を規定する重要因子といえる。また、バーキットリンパ腫や原発性中枢神経リンパ腫の発症リスクは約 1,000 倍であり³⁾、ホジキンリンパ腫も陰性者の 5 ～ 25 倍⁴⁾と高頻度である。本邦では非ホジキンリンパ腫の症例数は 2010 年頃から低下傾向であり中枢原発悪性リンパ腫の症例数はほぼ横ばいである。ただ、日和見感染症における頻度は両疾患とも低下はしていない⁵⁾。ART が使用されるようになってからの予後は改善しているが^{1),6)}、両疾患が日和見感染症の中でも死亡率が高いことが示されている⁵⁾。HIV 感染の診断がされておらず AIDS 関連リンパ腫で発症して病院を訪れる「いきなり AIDS」症例もあるが、施設当たりの症例経験数が少なく、難治性かつ再発性で、AIDS 特有の合併症も多く、標準的治療の確立が望まれている。

2 臨床症状（AIDS 関連リンパ腫の特徴）

(1) 臨床的特徴

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）を呈することが多い（75 ～ 85%）^{1),4),7)}。HIV 陽性者で見られる原因不明の発熱では、悪性リンパ腫の B 症状を鑑別に挙げる必要がある。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^{1),3),4),7)}、診断時にすでに進行期の stage IV であるものが多い³⁾。中枢神経リンパ腫が高頻度にみられ、しかも無症状のものも多い。また、トキソプラズマ脳症、HIV 脳症、CMV 脳症などとの鑑別が重要である。HIV 関連悪性リンパ腫の発症には、高齢、CD4 陽性リンパ球数 200/μL 未満、あるいは ART 未導入と関係が深い¹⁾。

(2) 病理学的特徴

リンパ腫細胞の帰属が、B 細胞性のものが多い^{3),7)}。組織学的には、diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)、Burkitt リンパ腫が多くを占める⁷⁾。悪性度の高いものが 70 ～ 90% と多い。稀ではあるが、ホジキンリンパ腫や MALT リンパ腫などが発症することもある。HIV 陽性者に特徴的なリンパ腫として、EBV と関連が深い原発性中枢神経リンパ腫、HHV8 と EBV の共感染が関連する原発性滲出液リンパ腫、口腔内を好発部位とする形質芽細胞性リンパ腫なども見られる⁴⁾。

注意点として、HIV 関連悪性リンパ腫症例では典型的な組織像をとる Burkitt リンパ腫は少数であることが挙げられる。免疫染色では CD20+、CD10+、BCL6+、BCL2- の典型的な Burkitt リンパ腫のパターンをとり、myc の遺伝子異常も認められるが、細胞が大型で多形

性に富む例が多く、Burkitt リンパ腫に特徴的な starry sky をしばしば欠いている⁸⁾。また、Burkitt リンパ腫では MIB1 陽性細胞割合が高くなる¹⁾。

3 診断方法

画像診断（X-P, CT, MRI, USG, EGD, CS, ⁶⁷Ga-Scinti, FDG-PET など）と病理組織診断（腫瘍生検、骨髓生検など）、細胞診（腰椎穿刺・胸水穿刺・腹水穿刺など）が主体となる。前述のように形態学的には DLBCL と判断される Burkitt リンパ腫も多く、myc 等の遺伝子検査、免疫染色等から総合的に判断し診断する必要がある。

また、髄液中の EBV-DNA の検出は、原発性中枢神経リンパ腫を示唆する感度・特異度ともに極めて高い傍証となる^{3),4)}。

4 治療方法

(1) 治療の原則

- 1) HIV 関連悪性リンパ腫治療の特徴：治療することによる骨髓抑制・免疫不全の進行が原疾患に与える影響と、治療困難な中枢神経原発が多いことが問題となる。造血能や免疫能によっては dose attenuation や G-CSF の使用などに工夫が必要である。
- 2) 感染予防対策：化学療法と並行して十分な感染予防策を施行する必要がある。PCP 予防は全例で行い、ST 合剤、アトバコン、ペンタミジン吸入等を投与する。播種性 MAC 症に対しては CD4 <100/μL の時にアジスロマイシン、クラリスロマイシンのいずれかの投与を行う。トキソプラズマ IgG 抗体陽性症例には ST 合剤で予防を行う¹⁾。好中球減少時にはキノロン系薬剤などの予防投与を行う。真菌感染症予防としては、好中球減少が 7 日以上続く場合にアゾール系薬剤等を投与する。VZV/HSV 予防としては化学療法が完了するまではアシクロビルやバラシクロビルの投与を行う^{9),10)}。なお、CMV 感染症に関しては骨髓抑制を来すので CMV 抗原血症のみでは治療しない¹⁾。
- 3) ART：2013 年に発表された AIDS 関連非ホジキンリンパ腫についての報告¹¹⁾では、ART の併用は完全寛解率を有意に改善し、全生存期間を改善する傾向があるとしている。ART 導入により化学療法後の骨髓抑制や日和見感染症がコントロールしやすくなるからである。化学療法併用時の ART 薬剤選択には、抗腫瘍薬の血中濃度に影響を与える CYP3A 阻害作用が少なく、骨髓障害の弱いものを組み合わせるとよい。骨髓抑制の強い AZT⁷⁾、CYP 阻害作用が強い RTV^{3),7)}、CYP を誘導し PSL の効果を減少させる可能性のある EFV⁷⁾、過敏症の起こりやすい ABC 等をなるべく避ける。また、悪性リンパ腫治療中は PPI や H2blocker を必要とすることが多く RPV は避ける。インテグラーゼ阻害薬は相互作用も比較的少なく安全に併用できるのではないかと考えられている。ART 導入によるメリットがデメリットを上回ると考えられ、ART の併用が推奨されている⁷⁾。化学療法による嘔吐・嘔気による服薬困難を考え、十分な制吐剤の投与を考慮する。
- 4) リツキシマブ：AIDS 関連非ホジキンリンパ腫についての 2013 年の報告¹¹⁾ではリツキシマブの併用は完全寛解率を上げ、無増悪生存期間や全生存期間を有意に改善した。ただ、同報告で CD4 が 50/μL 以下の患者ではリツキシマブ併用による予後の改善は有意でなかった。また、2005 年に報告された R-CHOP と CHOP のランダム化比較試験ではリツキシマブ併用群で感染症による死亡が有意に多く、特に CD4 数が 50/μL 以下の症例で顕著であったとし

ている¹²⁾。

現在の各ガイドラインをみていくと、日本の HIV 関連悪性リンパ腫治療の手引き¹⁾においては $CD4 \geq 50/\mu L$ の場合はリツキシマブ併用を推奨しているが、 $CD4 < 50/\mu L$ の場合のリツキシマブの併用に関しては十分な結論が出ていないとしている。NCCN ガイドライン¹³⁾ではリツキシマブの併用を推奨しており、 $CD4 < 50/\mu L$ 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ことが付記してある。BHIVA ガイドライン¹⁴⁾では $CD4$ 数に関わらず、全ての症例に対してリツキシマブの併用を推奨している。

(2) 治療の実際

日本の HIV 関連悪性リンパ腫治療の手引き¹⁾、アメリカの NCCN ガイドライン¹³⁾、イギリスの BHIVA ガイドライン¹⁴⁾の各ガイドラインを中心に治療法を挙げていく。

- 1) DLBCL：治療の手引きにおいては CHOP、CDE、EPOCH が推奨されるものの、HIV 陰性者における R-CHOP といった「gold-standard-therapy」がなく、リツキシマブは $CD > 50/\mu L$ の際には併用するが、 $CD4 < 50/\mu L$ 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としている。NCCN ガイドラインでは R-EPOCH が推奨されており、R-CHOP も提案されている。また、全例で G-CSF を使用するよう記載されており、抗癌剤髄腔内投与 (IT) の記載もある。BHIVA ガイドラインでは CHOP や EPOCH が推奨されるも「gold-standard-therapy」はないとしている。また、リツキシマブの併用を推奨している。
- 2) Burkitt リンパ腫：治療の手引きにおいて第一選択は CODOX-M/IVAC あるいは hyperCVAD と思われるが比較試験はなく DLBCL 同様こちらも「gold-standard-therapy」がないとしている。また、R-EPOCH も考慮する価値があると記載されている。NCCN ガイドラインでは CODOX-M/IVAC-R と DA-EPOCH-R を推奨しており、他のレジメンとして R-HyperCVAD が提案されている。DLBCL 同様全例で G-CSF を使用するよう記載されている。BHIVA ガイドラインでは CODOX-M/IVAC や EPOCH が推奨されるも DLBCL 同様「gold-standard-therapy」はないとしている。また、リツキシマブの併用を推奨している。また、全例で IT 施行を推奨している。
- 3) 原発性滲出液リンパ腫 (PEL)：治療の手引きでは ART を使用し、ART が導入されている場合は CHOP-like なレジメン推奨しているが、標準的治療は定まっていないとしている。NCCN ガイドラインでは DLBCL と同様の治療法を推奨している。BHIVA ガイドラインでは CHOP-like レジメンを推奨しているが、こちらも「gold-standard-therapy」はないとしている。
- 4) 中枢神経原発リンパ腫 (PCNSL)：治療の手引きでは、第一選択は全身状態が良好であれば化学療法であると思われるが、「gold-standard-therapy」がないとしている。NCCN ガイドラインでは HIV のコントロールが良好でない、marginal な PS であるということの片方もしくは両方が当てはまれば大量メトトレキセートを考慮し、ART 下で良好な PS が保持されているのであれば非 HIV 感染の PCNSL と同様の治療を行うとしている。また、全身化学療法が許容できない患者では初期治療として放射線単独での治療を考慮し、放射線治療後に全身治療の適格性を再評価するとしている。また、BSC も選択肢として挙げられている。BHIVA ガイドラインでは、適切な PS が確保されている場合、可能な限り大量メトトレキセートを併用した化学療法を推奨している。また、症状緩和の場合や大量の静脈内投与治療が毒性で許容できないリスクのある場合の第一選択として全脳照射が推奨されている。
- 5) ホジキンリンパ腫：HIV 陰性者のホジキンリンパ腫と比べ予後が悪いとされる¹⁵⁾。治療の手引では I 期、II 期の限局期のうち予後良好限局性ホジキンリンパ腫には ABV d 療法を 2

～4回と局所放射線治療 20Gy を行い、予後不良限局性ホジキンリンパ腫には ABV d 療法 4回と局所放射線治療 30Gy を行うとしている。また、進行期ホジキンリンパ腫には ABV d 療法を 6～8回施行し、状況に応じて放射線療法を併用すると記載されている。ただ、やはり「gold-standard-therapy」がない。BHIVA ガイドラインでも治療の手引きとほぼ同様の治療法が推奨されている。

- 6) 自家末梢血幹細胞移植：治療抵抗性あるいは再発した HIV 関連悪性リンパ腫に対する有効な治療法は確立しておらず、ESHAP、DHAP、ICE などが施行されている¹⁾。自家末梢血幹細胞移植が試みられ、本邦でも有用性を示す報告が出てきている^{16),17)}。
- 7) 同種造血幹細胞移植：2019 年のレビュー⁶⁾ではエイズリンパ腫に対する同種造血幹細胞移植の報告があげられており、非 HIV 悪性リンパ腫と同様症例を上手く選択できれば有効な治療法と成り得るかもしれない。また、血液悪性腫瘍を有する HIV 感染症例に対して、CCR5 Δ 32/ Δ 32 の genotype を有するドナーを選択し、同種造血幹細胞移植により腫瘍と同時に HIV 感染症そのものも制御しようとする試みも報告されている^{18),19)}。

5 予 後

予後不良因子として、CD4 陽性リンパ球 100/μL 未満が挙げられる。これに、国際予後指標 (IPD) を考慮に入れる¹⁾。ART 時代に入って、HIV 関連悪性リンパ腫の予後は改善し^{1),6)}、HIV 関連非ホジキンリンパ腫に対する R-CHOP 施行群で完全寛解率 77%、2 年全生存率 75% という良好な成績の報告もある²⁾ (ART 導入以前は平均生存期間の中央値が 1 年以内²⁰⁾)。治療抵抗性あるいは再発症例に対しても、前述のように ESHAP 療法や ICE 療法等のサルベージ治療を施行後、自家末梢血幹細胞移植により長期寛解を得られる症例がある。一方、原発性中枢神経リンパ腫治療後の長期生存例では白質脳症などによる高次脳機能の低下が問題となる。

6 長期療養とケア

HIV 関連悪性リンパ腫を合併した HIV 陽性者では、長期間の治療を必要とする場合が多い。リンパ腫診断時、治療継続期、社会復帰時、終末期医療移行期など、様々な場面で医療以外の心理社会的ケアが必要になる。治療導入をよりスムーズにするために入院生活や治療への適応状況を確認し、治療期間中は服薬・感染予防などの自己管理を支持し、疲労感・抑うつ状態・不眠症などの心理的な副作用にも注意を払う必要がある。治療終了後には安定した社会生活への復帰を支援し、病状悪化の際には終末期の緩和ケアや在宅医療へのスムーズな橋渡しも重要である²¹⁾。

■参考文献■

- 1) 味澤篤, 他. 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.
- 2) Vishnu P et al. AIDS-related NHL in the era of HAART. Adv Hematol 2012. 485943: 2012.
- 3) 萩原将太郎. HIV 関連リンパ腫. HIV 感染症と AIDS の治療 1 (No.2): 31-35, 2010.
- 4) 岡田誠治. 悪性リンパ腫. 日本臨床 68: 491-496, 2010
- 5) 「ART 早期化と長期化に伴う日和見合併症の全国実態調査 - 全国 HIV 診療拠点病院アンケート調査 2018 年 -」

- 6) Noy A. Optimizing treatment of HIV-associated lymphoma. Blood 134(17): 1384-1394,2019.
- 7) 篠原浩, 他. AIDS 関連リンパ腫 .HIV 感染症と AIDS の治療 6(No.1): 25-31, 2015.
- 8) 大田泰徳, 他. エイズ関連リンパ腫の病理診断. 病理と臨床 30 ; 195-203,2012.
- 9) NCCN Guidelines Version 1.2021:Cancer in People with HIV
- 10) Freifeld AG et al. Clinical practical guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. Clin Infect Dis 52: e56-e93, 2011.
- 11) Barta SK et al. Treatment factors affecting outcomes in HIV-associated non-Hodgkin lymphomas; a pooled analysis of 1546 patients. Blood 122: 3251-3262, 2013.
- 12) Kaplan LD et al. 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.
- 13) NCCN Guidelines Version 1.2021:AIDS-related B-Cell Lymphomas
- 14) Bower M et al. British HIV Association guidelines for HIV - associated malignancies 2014. HIV Med 15 (Supple.2): 1-92, 2014.
- 15) Yotsumoto M et al. Clinical characteristics of HIV-associated HL patients in Japan. Int J Hematol 96: 247-253, 2012.
- 16) Yoshinaga N et al. Impact of HIV Infection on Transplant Outcomes after Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplantation: A Retrospective Study of Japanese Registry Data. Biol Blood Marrow Transplant.24(8):1596-1601, 2018
- 17) Hagiwara S et al. Autologous peripheral blood stem cell transplantation for relapsed/refractory HIV-associated lymphoma: a phase II clinical study. Int J Hematol.111(3):434-439,2020
- 18) Krishnan A et al. HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: viral origins and therapeutic options. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 1: 584-589, 2014.
- 19) Gupta R K et al. HIV-1 remission following CCR5 Δ 32/ Δ 32 haematopoietic stem-cell transplantation. Nature 568(7751):244-248, 2019
- 20) 味澤篤. HIV 関連悪性リンパ腫 日本エイズ学会誌 5: 169-173, 2003.
- 21) 矢永由里子, 他. 長期合併症（悪性腫瘍）の HIV 感染者のケアについての考察 -HIV 関連悪性リンパ腫の疾患を中心に長期療養時の段階的ケアのあり方を考える -. 日本エイズ学会誌 18: 240-244, 2016.

（血液内科 横山 翔大 2021.02）