HIGH-IMPACT ARTICLES

松下 修三

Shuzo Matsushita

熊本大学ヒトレトロウイルス学共同研究センター臨床レトロウイルス学分野教授

造血幹細胞移植にてHIV感染が治癒した2例目の報告(Nature)¹⁾

1. はじめに

世界で初めて「エイズが治癒した症例 |として. "Berlin patient"が報告されて10年になる²⁾³⁾。たまたま 急性骨髄性白血病(acute myeloid leukemia; AML)を 合併したHIV-1感染症例に対し、CCR5 Δ 32/ Δ 32とい うR5指向性のHIVが増殖できない遺伝的背景をもった ドナーからの同種造血幹細胞移植(allo-Hematopoietic stem cell transplantation; allo-HSCT)の成果であっ た。その後10年にわたりさまざまな臨床研究が試みら れたが、本稿でとり上げる報告が2例目である1)。移植 が行われた場所にちなんで"London patient"と紹介さ れている。1例目の移植前処置に比べて、合併症や副 作用の少ない方法が用いられ、今後の応用可能性が示 された。抗ウイルス療法を中断後、18ヵ月間ウイルス の増殖がみられない状態を保っており"HIV長期寛解状 態"と呼ばれている。この方法が有効であることを検証 できたとともに、より多くの症例に"HIV寛解"をもた らすきっかけになる。

2. 臨床経過

本例は2003年にHIV感染の診断を受けた。診断時のCD4数290 cells/mm³, ウイルス量(plasma viral load; pVL)は、180,000 copies/mLであった。2012年になって、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩(tenofovir disoproxil fumarate; TDF)とエムトリシタビン(follicular thyroid cancer; FTC)とエファビレンツ(EFV)を組み合わせた抗レトロウイルス療法(antiretrovirus therapy; ART)が開始されたが、その年の12月にホジキンリンパ腫(Hodgkin's lymphoma; HL:ステージNBの結節硬化型ホジキン病)の診断を受けた。本症例は、HL治療の第一選択の化学療法(ABVD)に抵抗性で、ESHAPやanti-CD30モノクロー

ナル抗体(ブレンツキシマブベドチン)やmini-LEAMを含むいくつものサルベージ療法が試された。これらの化学療法中、ARTはTDF/FTC/ラルテグラビル(RAL)に変更されたが、2015年の終わりころ、5日間ARTを中断するエピソードがあり、pVLが1,500 copies/mLまで上昇した。その後、逆転写酵素にK65R、M184V、インテグラーゼに E157Q の耐性変異が認められたため、治療薬をリルピビリン(RPV)+ラミブジン(3TC)+ドルテグラビル(DTG)の組み合わせに変更し、ウイルス量の抑制が得られた。

HLの治療強化のため、標準的治療である自己由来 のHSCT(auto-HSCT)が計画されたが、末梢血幹細胞 の採取がうまくいかなかったため、適応とはならな かった。治療の難しいHLに用いる化学療法である IGEVを用いた化学療法が行われ、2016年3月には完全 寛解に入った。Allo-HSCTの可能性がさらに探求され、 国際的なドナー登録者のなかから、CCR5 Δ 32/ Δ 32 の遺伝的背景をもち、HLA typingでHLA-Bに1ヵ所 ミスマッチがある骨髄ドナーがみつけられた。HLA が完全に一致するドナーは同定されなかった。3.6× 10⁶ のCD34⁺cells/kgを含む骨髄移植の前処置として、 ロムスチン,シクロスホスファミド,Ara-Cにエトポ シドを組み合わせた化学療法(LACE)および抗CD52 (アレムツズマブ)によるT細胞の排除が行われた。移 植片対宿主病(graft versus host disease; GvHD)の 予防として、シクロスポリンA(CsA)投与に加えて短 期間の メトトレキサート(methotrexate; MTX)療法 が行われた。この間ARTは、RPV/3TC/DTG の組み 合わせで継続された(図1A)。Allo-HSCT は、合併症 もなく比較的順調に経過し、患者は移植後31日目に退 院となった。移植後85日目に、エプスタイン-バール ウイルス(Epstein-Barr Virus; EBV)とサイトメガロ ウイルス (cytomegalovirus; CMV) の再活性化による 諸症状が認められ、それぞれ抗CD20モノクローナル 抗体(リッキシマブ)およびガンシクロビルによる加療