

特集：Human herpesvirus 8 (HHV-8) とその関連疾患

カポジ肉腫

Kaposi's Sarcoma

今村 顕史

Akifumi IMAMURA

都立駒込病院感染症科

Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious Diseases Center Komagome Hospital

カポジ肉腫の歴史と疫学

カポジ肉腫は Moriz Kaposi によって 1872 年に初めて報告された悪性腫瘍である¹⁾。その当時には主に地中海沿岸やユダヤ系の中老年男性に認められる非常に稀な悪性腫瘍であったが、1960 年代になると免疫抑制剤の使用や臓器移植を行う患者からの発症が報告されるようになった。そして、1981 年に初めて AIDS 患者からの発症例が報告された後は、男性同性愛者にカポジ肉腫が高率に発生していることがわかってきた²⁾。

本疾患は AIDS 指標疾患における代表的な悪性腫瘍のひとつであり、1992～1997 年における米国の報告では AIDS 患者の約 10～20% に認められている³⁾。抗 HIV 薬による多剤併用療法 (Highly active antiretroviral therapy : 以下 HAART) が登場する以前には、重症例に対しての化学療法継続も困難であったが、HAART の進歩と新たな抗癌剤の開発によって、その予後も大きく改善してきている。

カポジ肉腫の臨床所見

カポジ肉腫の最も多い発症部位は皮膚であり、頭頸部、体幹部、四肢など、全身のいたるところに出現する。典型例では径数 mm から数 cm の紫紅色から黒褐色の皮疹を生じ、その個疹には疼痛も搔痒も伴わない。そして、進行とともに拡大・増加し、膨隆するものも多くなり、集簇すると四肢や顔面を中心にリンパ浮腫を伴うこともある。

表 1 に 1990～2008 年末までに当院で経験されたカポジ肉腫 94 症例の発症部位をまとめた。当院症例の発症部位では、皮膚 78 例 (83%)、消化管 38 例 (40%)、口腔内 36 例 (38%)、肺 13 例 (14%)、肝臓 5 例 (5%) における発生頻度が高かった。このように内臓病変では、消化管や肺での発症が多いが、それ以外のあらゆる臓器に発生する可能性があるといわれている。特に消化管病変の多くは腹痛

や出血なども伴わず無症状であることが多いことから、皮膚病変がない患者の合併症精査中に行った内視鏡検査で偶然に発見されることもある。口腔内の病変も比較的多く認められるため、診察の際には好発部位である口蓋や歯肉も確認する必要がある。特に喉頭部に発症した場合には、進行にともない浮腫をとまなうことで気道狭窄を起こすことがあり注意を要する。また、肺の広範なカポジ肉腫は呼吸不全を起こす危険性もあるため、化学療法を基本とした治療を検討すべきである。

カポジ肉腫の診断

特徴的な皮膚所見などから本症を疑うことが多い。皮膚や消化管などの病変部からの生検により、組織学的に紡錘形細胞と内皮細胞の増殖があればカポジ肉腫と診断される。肺の広範な病変ではタリウムシンチにて集積を認めることも参考となるが、気管支内に病変を認めることも多く、気管支鏡にて組織が得られれば病理的な診断が可能である。

病期分類について

エイズに合併したカポジ肉腫の病期分類については、AIDS 臨床試験研究グループ (AIDS Clinical Trials Group : ACTG) 腫瘍学委員会が発表した基準がある⁴⁾。(表 2)

この分類では、腫瘍の広がりや浮腫の有無を「腫瘍 (Tumor : T)」、CD4 陽性リンパ球数を「免疫機能 (Immune system : I)」、日和見感染症の有無や全身状態「全身性疾患 (Systemic illness : S)」として、これらによってカポジ肉腫を評価しようということが試みられている。

しかし、カポジ肉腫の病変の広がり方や経過は多彩であり、上記分類における「腫瘍 (Tumor : T)」の項目も、病気の重症度を的確に表現しきれていないというのが現状である。また、本疾患が直接の死因となる例は肺病変以外では少ないことから、その他の合併日和見感染症が予後を決定的にすることが多くなるのも当然のことであるともいえる。

著者連絡先：〒113-8677 東京都文京区本駒込 3-18-22

2009 年 10 月 8 日受付

さらに、この分類がつけられたのが **HAART** 時代以前であったことから、現在のカポジ肉腫の治療選択につながるような新たな病期分類が必要になってきているといえよう。

HAART とカポジ肉腫

抗 HIV 薬による多剤併用療法 (**HAART**) の進歩により、多くの日和見疾患の発症率が減少し、HIV 感染症の予後も改善してきた⁵⁾。そして、カポジ肉腫についても同様に **HAART** 開始後の発症率減少が報告されるようになった⁶⁾。一方、このような **HAART** 後の免疫回復に伴う発症予防効果だけでなく、**HAART** 開始後にカポジ肉腫が長期期間をかけてゆっくりと改善し続けることも経験されるようになってきた。Dupont らは、**HAART** を行ったカポジ肉腫 39 症例の開始 24 ヶ月後の調査で、完全寛解 (complete response : CR) が 46%、部分寛解 (partial response : PR) が 28% となっていたことを報告した⁷⁾。その後も、**HAART** 開始後に徐々にカポジ肉腫の病変が改善してくる例が多く

報告されるようになり、**HAART** によるカポジ肉腫の治療効果が注目されるようになってきている^{8,9)}。

以上のように、**HAART** は他の日和見疾患の場合のように免疫回復によって発症を防ぐのみではなく、カポジ肉腫に対する直接的な治療の選択肢のひとつと考えられるようになった。改善には長期の経過を要することは多いものの、軽症のカポジ肉腫であれば **HAART** の開始のみで経過観察することも可能になっている。しかし、**HAART** のみでは進行を抑えられないような例もあり、浮腫を伴い急速に進行する例、そして肺病変合併例などにおいては、**HAART** に化学療法を併用することが推奨されている¹⁰⁾。

HAART 以外のカポジ肉腫の治療

局所療法では放射線療法が最も効果的であり、これによって口腔内や皮膚の限局した病変などに対して主要の縮小、浮腫の軽減などが期待できる¹¹⁾。また、個疹に対してビンブラスチンの局所注射や液体窒素による凍結療法、あるいは外科的切除が試みられることがあり、美容的な側面も考慮しつつ行われることが多い。

全身の化学療法は、全身に広がる皮膚病変で浮腫をとまなう例や、肺を中心とした重症の内臓病変など、**HAART** のみでは進行を抑えられないような場合に選択される。

以前は、全身化学療法として **ABV** 療法 (doxorubicin + bleomycin + vincristine) や **BV** 療法 (bleomycin + vincristine) などの多剤併用療法が選択されてきた¹²⁾。特に **ABV** 療法は 25~88% の反応率 (Response Rate : RR) が報告されるなど、カポジ肉腫の化学療法のスタンダードとして位置づけられていた。しかし HIV 感染者では、病気の進行に伴って血球減少などが存在している例も多いことから、化学療法による骨髄抑制がより強くなり、繰り返し治療を続ける

表 1 都立駒込病院における AIDS 合併カポジ肉腫 94 例の代表的な発症部位 (1990~2008 年)

発症部位	症例数 (頻度)
皮膚	78 例 (83%)
消化管	38 例 (40%)
口腔内	36 例 (38%)
肺	13 例 (14%)
肝臓	5 例 (5%)

表 2 カポジ肉腫の病気分類 (文献 4 より著者改変)

	リスク良好 (以下のすべて)	リスク不良 (以下のいずれか)
腫瘍 (Tumor : T)	皮膚やリンパ節の限局病変 軽度の口腔内病変	腫瘍が原因の浮腫や潰瘍 広範な口腔内病変 消化管病変
免疫機能 (Immune system : I)	CD4 数 > 200/μl	CD4 数 < 200/μl
全身性疾患 (Systemic illness : S)	日和見疾患既往 (-) カンジダ既往 (-) B 症状 (-) performance status > 70% (Karnofsky)	日和見疾患既往 (+) カンジダ既往 (+) B 症状 (+) performance status < 70% (Karnofsky) 他の HIV 関連疾患 (中枢神経疾患やリンパ腫など)

ことが困難となることも多かった¹³⁾。

これに対して、近年開発承認されたリポゾーマルドキソルビシン(商品名ドキシル)は、doxorubicinのpolyethylene-glycol修飾リポゾーム製剤であり、これまでdoxorubicinで問題となっていた心毒性と骨髄抑制も軽減されるように改良されている。さらに、腫瘍組織内に選択的に取り込まれ高い濃度が維持されるよう改良されたことで、カポジ肉腫に対する抗腫瘍効果も増強された¹⁴⁾。このためカポジ肉腫に対しては、リポゾーマルドキソルビシン単剤での治療も可能ではないかと考えられるようになった。

その後、これらの薬剤の効果を比較するため、AIDS関連カポジ肉腫患者258例において、リポゾーマルドキソルビシンとABV療法の奏効率と毒性を検討した無作為化比較試験が行われた(表3, 表4)。本試験では、リポゾーマル

ドキソルビシン20mg/m²を2週間毎に6サイクル投与する群133例と、doxorubicin(A)20mg/m², bleomycin(B)10mg/m², vincristine(V)1mgを2週間毎に6サイクル投与する群125例に無作為割付が行われたが、その奏効率はリポゾーマルドキソルビシン投与群で45.9%(61例)、ABV投与群で24.8%(31例)であった。また、副作用についても、嘔気・嘔吐、脱毛、末梢神経障害の報告がリポゾーマルドキソルビシンの群において有意に少ないという結果であった¹⁵⁾。さらに、両者による治療前後のQOL改善についても比較検討が行われ、リポゾーマルドキソルビシンの単剤による治療群で有意な改善が得られている¹⁶⁾。

このような結果から、リポゾーマルドキソルビシンを単剤(20mg/m²)で2~3週毎に投与することにより、ABV療法などと同等以上の効果が期待できることがわかった。

表3 リポゾーマルドキソルビシン vs ABV療法
奏効率の比較

	ドキシル (n=133)		ABV (n=125)		P
	No.	%	No.	%	
CR	0	0	0	0	
CCR	1	0.8	0	0	
PR	60	45.1	31	24.8	<0.001*
SD	70	52.6	84	67.2	
PD	2	1.5	10	8.0	
奏効までの期間の 中央値(日)		39		50	0.014**
奏効持続期間の 中央値(日)		90		92	0.234
治療中止までの 期間の中央値(日)		124		128	0.259

* Fisher

(文献15より著者一部改変)

** Log-rank

表4 リポゾーマルドキソルビシン vs ABV療法
毒性: Grade3以上の比較

	ドキシル (n=133)		ABV (n=125)		P
	No.	%	No.	%	
白血球減少	48	36	52	42	NS
嘔気・嘔吐	20	15	42	34	<0.001
脱毛	1	1	24	19	<0.001
末梢性神経障害	8	6	17	14	0.002
粘膜炎/口内炎	6	5	2	2	0.026
貧血	13	9.8	14	11.2	NS
血小板減少	4	3	7	5.6	NS

(文献15より著者一部改変)

また、安全性と忍容性も高く、長期的な QOL の改善も得られることから、その後の AIDS 関連カポジ肉腫の治療に有効な薬剤として使われるようになってきている。そして、軽症例であれば HAART のみでも改善が期待できるが、それだけでは十分な改善を認めない進行例においても、リポゾーマルドキソルピシンを併用することで 70～80% の反応率が得られるということも報告されている¹⁷⁾。

その他の化学療法としてはパクリタキセルがあげられているが(日本では適応なし)、リポゾーマルドキソルピシンと比べて副作用も多いため第二選択と考えられている。

また、以前インターフェロン- α の投与が試みられたことがあったが、単剤では大量の投与が必要となり、副作用のため長期継続は困難であることが多いことが報告された¹⁸⁾。このため、HAART や新しい抗癌剤の投与が開始されるようになった現在は使用されなくなってきている。さらに、カポジ肉腫の発症に関与している HHV-8 に対する治療として、ホスカルネット、ガンシクロビル、およびシドフォビルの効果が期待されたが、今のところカポジ肉腫の治療として利用できるほどの効果はないと考えられている。

HAART 時代におけるカポジ肉腫の治療戦略

今のところ、カポジ肉腫の治療方針を的確に選択できる病期分類はなく、全身化学療法を選択基準などについて迷うことも多いのが現状である。現時点で治療方針を明確に決めるガイドラインもないことから、図 1 に当院におけるカポジ肉腫の治療方針についてまとめてみた。

局所の少数病変のみである軽症のカポジ肉腫は、直接的には本人の短期間の予後には影響を与えない。このような例では、浮腫の軽減や患者の美容的な側面なども考慮しながら治療を決定することとなるが、多くの場合には CD4 数が比較的高くても抗腫瘍効果を期待して HAART を開

始することになるであろう。また、皮膚の複数箇所にとどまる場合や進行の遅い例、消化管内の病変でも軽症例においては、HAART 開始のみで経過観察することも可能である。HAART 治療による効果は数ヶ月以上を要することも多く、典型的な皮膚病変の改善例では腫瘍の平坦化とともに中央部より退色してくる傾向がある。したがって効果判定のためには、サイズの縮小だけでなく、皮膚病変自体の変化を観察することも必要である。

HAART 単独で進行が抑えられない場合は、一時的にリポゾーマルドキソルピシンを併用することを考慮すべきである。また、全身に急速に広がる例、浮腫や疼痛の強い例、肺病変合併例、そして広範囲な内臓病変合併例などは、HAART に加えて化学療法を併用することが必要となる。顔面の病変などがある例では、美容的な問題も考慮し患者と相談の上で化学療法を使用することもある。

以上のように、現在のカポジ肉腫に対する治療戦略を簡単にまとめれば、各々の症例の進行度によって、HAART のみで経過観察をおこなっていきけるのか、あるいはリポゾーマルドキソルピシンを併用するのかということを選択していくことが重要なポイントだといえよう。しかし実際の診療では、このように単純にカポジ肉腫のみを発症している例ばかりではなく、ニューモシスチス肺炎、サイトメガロウイルス感染症、あるいは非結核性抗酸菌症などの日和見感染症も同時に併発している例を経験することも多いのが現実である。このような場合には、それらの疾患の重症度や治療経過、そして免疫再構築症候群を起こして再燃する可能性なども考えながら、慎重に HAART 開始時期や化学療法の必要性について決めていくことが求められる。

ま と め

AIDS 関連カポジ肉腫の治療は、HAART 時代となって

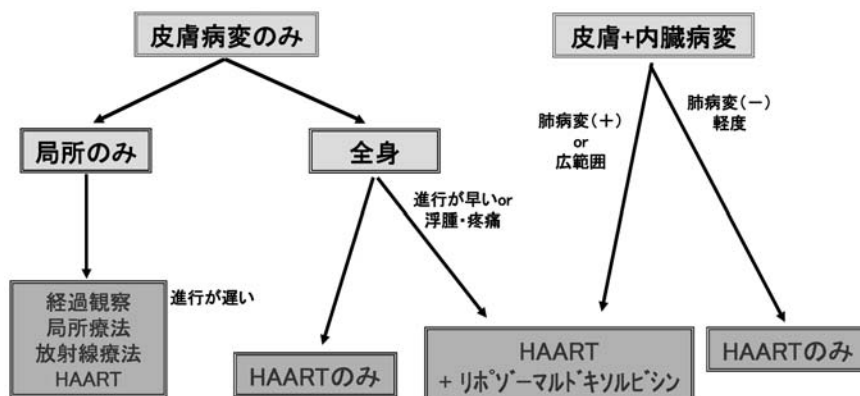


図 1 当院のカポジ肉腫治療の概略

大きく変化した。HAART の開始のみで腫瘍の改善が期待できるようになり、他の合併症コントロールや化学療法も行いやすくなってきている。また、全身化学療法としてリポゾーマルドキソルビシンが使用可能となったことも、本疾患の予後だけでなく患者の QOL 改善にも大きく寄与しているといえよう。一方、今の治療方針にあった病期分類や明確な治療方針が決まっていないなどの問題点も残っており、今後は現在の治療状況にあったガイドラインなどをつくることも期待されるであろう。

文 献

- 1) Kaposi M : Idiopathic multiple pigmented sarcoma of the skin. *CA Cancer J Clin* 32 : 342-347, 1872.
- 2) Hymes KB, et al. : Kaposi's sarcoma in homosexual men : a report of eight cases, *Lancet*, 2, 598-600, 1981.
- 3) Jones JL : Surveillance for AIDS-Defining Opportunistic Illnesses, 1992-1997. *MMWR* 48 (SS-2) : 1-22, 1999.
- 4) Krown SE, Metroka C, Wernz JC : Kaposi's sarcoma in the acquired immune deficiency syndrome : a proposal for uniform evaluation, response, and staging criteria. AIDS Clinical Trials Group Oncology Committee. *J Clin Oncol* 7 (9) : 1201-1207, 1989.
- 5) Palella FJ, et al. : Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Eng J Med* 338 : 853-860, 1998.
- 6) Jacobson LP, Yamashita TE, Detels R, et al. : Impact of potent antiretroviral therapy on the incidence of Kaposi's sarcoma and non-Hodgkin's lymphomas among HIV-1-infected individuals. Multicenter AIDS Cohort Study. *J Acquire Immune Defic Syndr* 21 (suppl 1) : S34-S41, 1999.
- 7) Dupont C, Vasseur E, Beauchet A, et al. : Long-term efficacy on Kaposi's sarcoma of highly active antiretroviral therapy in a cohort of HIV-positive patients. *AIDS* 14 : 987-993, 2000.
- 8) Nasti G, Martellotta F, Berretta M, et al. : Impact of highly active antiretroviral therapy on the presenting features and outcome of patients with acquired immunodeficiency syndrome-related Kaposi sarcoma. *Cancer* 98 : 2440-2446, 2003.
- 9) Gallafent JH, Buskin SE, De Turk PB, et al. : Profile of patients with Kaposi's sarcoma in the era of highly active antiretroviral therapy. *J Clin Oncol* 23 : 1253-1260, 2005.
- 10) Martin-Carbonero L, Barrios A, Saballs P, et al. : Pegylated liposomal doxorubicin plus highly active antiretroviral therapy versus highly active antiretroviral therapy alone in HIV patients with Kaposi's sarcoma. *AIDS* 18 : 1737-1740, 2004.
- 11) Kirova YM, Belembaogo E, Frikha H, et al. : Radiotherapy in the management of epidemic Kaposi's sarcoma : A retrospective study of 643 cases. *Radiother Oncol* 46 : 19-22, 1998.
- 12) Hernandez DE, Perez JR : Advanced epidemic Kaposi's sarcoma : treatment with bleomycin or combination of doxorubicin, bleomycin, and vincristine. *Int J Dermatol* 35 : 831-833, 1996.
- 13) Gill PS, Rarick M, McCutchan JA, et al. : Systemic treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma. Results of a randomized trial. *Am J Med* 19 : 427-433, 1991.
- 14) 関谷紀貴, 今村顕史 : Doxil (Pegylated Liposomal Doxorubicin). *癌と化学療法*, 35 (8) : 1439-1443, 2008.
- 15) Northfelt DW, et al. : Pegylated liposomal doxorubicin versus doxorubicin, bleomycin and vincristine in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma : Results of randomized phase III clinical trial. *J Clin Oncol* 16, 2445-2451, 1998.
- 16) Osoba D, Northfelt DW, Budd DW, et al. : Effect of treatment on health-related quality of life in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)-related Kaposi's sarcoma : a randomized trial of pegylated-liposomal doxorubicin versus doxorubicin, bleomycin, and vincristine. *Cancer Invest* 19 : 573-580, 2001.
- 17) Cattelan AM, Calabro ML, De Rossi A, et al. : Long-term clinical outcome of AIDS-related Kaposi's sarcoma during highly active antiretroviral therapy. *Int J Oncol* 27 : 779-785, 2005.
- 18) Sheperd FA, Beaulieu R, Gelmon K, et al. : Prospective, randomized trial of two dose levels of interferon alfa with zidovudine for the therapy of Kaposi's sarcoma associated with human immunodeficiency virus infection : A Canadian HIV Clinical Trials Network Study. *J Clin Oncol* 16 : 1736-1742, 1998.
- 19) 今村顕史 : カポジ肉腫. *癌と化学療法*, 30 (5) : 634-639, 2003.