

参考資料

エイズに合併するカポジ肉腫などの HHV-8 関連疾患に対する治療の手引き

今村 顕史¹⁾, 加藤 博史¹⁾, 照屋 勝治²⁾, 上平 朝子³⁾, 矢嶋敬史郎³⁾,
四本美保子⁴⁾, 岡田 誠治⁵⁾, 片野 晴隆⁶⁾

厚生労働科学研究費 エイズ対策研究事業「エイズ患者におけるカポジ肉腫関連ヘルペスウイルスが原因となる疾患の発症機構の解明と予防および治療法に関する研究」班

¹⁾ がん・感染症センター都立駒込病院感染症科, ²⁾ 国立国際医療研究センターエイズ治療・研究開発センター,
³⁾ 国立病院機構大阪医療センター感染症内科, ⁴⁾ 東京医科大学臨床検査医学科,
⁵⁾ 熊本大学エイズ学研究中心, ⁶⁾ 国立感染症研究所感染病理部

はじめに

カポジ肉腫, 多巣性キャッスルマン病, primary effusion lymphoma などのヒトヘルペスウイルス 8 (human herpesvirus 8, HHV-8, または, カポジ肉腫関連ヘルペスウイルス, Kaposi sarcoma-associated herpesvirus, KSHV) 関連疾患は同性愛の男性エイズ患者にほぼ限定して発症する。日本では新規 HIV 感染者の約 7 割が同性間の性的接触による感染であり, HHV-8 関連疾患は増加傾向にある。本研究班では 2012 年にエイズ拠点病院を対象に HHV-8 関連疾患に関する全国調査を行い, 各施設で診断, 治療に苦慮する症例が少なからず存在することが明らかとなった。ART 導入を考慮した確立したプロトコールがない点や, 治療薬の選択肢も少ない点も問題であった。そこで, 本研究班では, 経験豊富な施設で行われている診断, 治療の実際を「AIDS に合併するカポジ肉腫等の HHV-8 関連疾患における診断と治療の手引き」としてまとめた。本稿は, エイズ診療の経験の少ない医師などを対象に, HHV-8 関連疾患の治療法の要点を抜粋, 再編集したものである。したがって, 治療のさらなる詳細や, 病理診断やウイルス学的性状については, 原本の手引きを参考にさせていただきたい。また, primary effusion lymphoma に関しては「HIV 関連悪性リンパ腫 治療の手引き」にも記載があるので参照されたい¹⁾。

1. カポジ肉腫

1. 歴史と疫学

カポジ肉腫は 1872 年に Moriz Kaposi によって初めて報

告された²⁾。当時は地中海沿岸やユダヤ系の中老年男性を中心に認められる稀な悪性腫瘍と考えられていたが, 1981 年に初めてカポジ肉腫を発症した AIDS 患者が報告され³⁾, 本症が同性と性行為をもつ男性 (men who have sex with men : MSM) において高率に発生していることが指摘されるようになった。そして現在は, MSM を中心に性行為によって広がった HHV-8 感染が, カポジ肉腫の発生に関わっていることがわかっている。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% に認められていた⁴⁾。しかし, 現在の抗 HIV 療法 (antiretroviral therapy : ART) が開始された 1996~1998 年には, その罹患率が減少しはじめた⁵⁾。そして, ART が広く行われるようになったことで, 米国でのカポジ肉腫の発生が以前の 1/5 から 1/6 まで低下したという報告もされるようになった⁶⁾。しかし, その一方で, 日本では今もカポジ肉腫患者が増加しているとの報告がある⁷⁾。

2. 臨床所見

カポジ肉腫は皮膚に最も多く発症し, 頭頸部, 体幹部, 四肢などに, 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る。そして, 進行とともに増加・拡大していき, 膨隆するものも多くなる。カポジ肉腫が集簇すると, 四肢や顔面を中心に浮腫を伴いやすい。内臓病変では消化管における発症が多く, カポジ肉腫と診断された初診時において約 40% で, また剖検例では 80% に消化器病変を認めたという報告もある⁸⁾。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。また, 皮膚病変を伴わない例もあり, 内視鏡検査で偶然に見られることも経験される。口腔内も好発部位のひとつであり, とくに口蓋部や歯肉に発生することが多い。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し致命的となる可能性があるため注意が必要となる。また, 肺病変も比較的多いとされているが, その合併率の報告は 20~50% とさまざまである⁹⁾。肺の広範なカポジ肉腫

著者連絡先: 今村顕史 (〒113-8677 東京都文京区本駒込 3-18-22 がん・感染症センター都立駒込病院感染症科), 照屋勝治 (〒162-8655 東京都新宿区戸山 1-21-1 国立国際医療研究センターエイズ治療・研究開発センター), 上平朝子 (〒540-0006 大阪府大阪市中央区法円坂 2-1-14 国立病院機構大阪医療センター感染症内科)

では、呼吸不全を起こす危険性が高くなる。

3. 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。肺の病変では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も可能である。

4. カポジ肉腫の画像所見

肺カポジ肉腫における胸部レントゲン所見では、浸潤影(60%)や結節(25%)が中心となるが、画像所見のみで他の日和見疾患と鑑別することは難しいとされている¹⁰⁾。胸水は一般的で片側性あるいは両側性胸水が約30%でみられ、リンパ節腫脹を伴うこともある¹¹⁾。シンチグラフィにおいては、カポジ肉腫はTlシンチで陽性、Gaシンチで陰性となることが知られている¹²⁾。しかし本検査における感度は低いため、リンパ節など全身に広がる病変の診断に利用することは困難である。近年は、このような全身の臓器に潜在するカポジ肉腫の評価に、PETが有用であるとの報告も増えている¹³⁾。

5. 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(表1)¹⁴⁾。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。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、本疾患の重症度を的確に表現しているとはいえない。カポジ肉腫の広がりが「T1」であることは予後不良因子であることは間違いない。そのなかでも肺病変や喉頭蓋病変は直接の死因となることがある。AIDSに合併したカポジ肉腫においては、ARTによる改善も期待できるため、化学療法の適応について悩むことも多い。このACTGによる病期分類においては、予後不良因子をある程度まとめられてはいるが、治療の方向性を決めることは困難である。このため近年は、カポジ肉腫のさまざまな関連因子をスコア化して、治療へも結びつけようとする試みも行われ始めている。

6. カポジ肉腫と抗HIV療法(ART)

カポジ肉腫におけるARTは、免疫の回復によって発症を防ぐだけでなく、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てきている。

Dupontらは、ARTを行ったカポジ肉腫39症例の開始24カ月後の調査で、完全寛解が46%、部分寛解が28%となっていたことを報告した¹⁵⁾。その後も、ART開始後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、ARTによるカポジ肉腫の治療効果が注目されるようになった^{16,17)}。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ART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、ART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、肺病変や喉頭病変の合併例などにおいて

表1 カポジ肉腫の病期分類

	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)	【T0】 皮膚やリンパ節の限局病変 軽度の口腔内病変	【T1】 腫瘍が原因となる浮腫 広範な口腔内病変 リンパ節以外の内臓病変 (肺, 消化管, 肝臓など)
免疫機能 (Immune system: I)	【I0】 CD4 数 $\geq 200/\mu\text{L}$	【I1】 CD4 数 $< 200/\mu\text{L}$
全身性疾患 (Systemic illness: S)	【S0】 日和見疾患既往 (-) カンジダ既往 (-) B 症状 (-) performance status $> 70\%$ (Karnofsky)	【S1】 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)

文献¹⁴⁾より一部改変。

は、化学療法を併用することが推奨される¹⁸⁾。

7. カポジ肉腫と免疫再構築症候群

抗 HIV 療法 (ART) はカポジ肉腫に対する治療としての役割を演じている。しかしその一方で、免疫再構築症候群 (immune reconstitution inflammatory syndrome : IRIS) としてカポジ肉腫を増悪させることがあるということも報告されるようになった。病変が悪化した場合、原病の悪化か IRIS なのかの判断が難しい例も多いため、その発生率についてはさまざまである。しかし、いずれの報告においても、IRIS による増悪後も基本的には ART を継続し、症例によって化学療法を追加することで対応されていた¹⁹⁻²¹⁾。カポジ肉腫による IRIS は、ART 開始後 3 カ月以内に起こることが多いが、1 年経過しても発症しうると報告されているため長期的な観察が必要である²²⁾。また、カポジ肉腫の IRIS に対するステロイド投与については、開始後に病変の増悪した例が多く報告されていることから、現時点ではすすめられていない^{23,24)}。

8. カポジ肉腫における局所療法

局所療法では放射線療法が最も効果的であり、これによって局所に集簇して浮腫を伴う病変の改善が期待できる²⁵⁾。以前は、美容的な側面も考慮して、個疹に対するビンブラスチンの局所注射、液体窒素による凍結療法、あるいは外科的切除が行われたこともあった。しかし、現在のカポジ肉腫に対する治療においては、ART や化学療法による治療が中心となり、限られたケースに放射線療法が行われているのみとなっている。

9. 化学療法を中心とした全身療法

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、そして喉頭部の病変など、ART のみでは進行を抑えられないような場合や重症例において選択される。以前は ABV 療法 (doxorubicin + bleomycin + vincristine) や BV 療法 (bleomycin + vincristine)

などの併用化学療法が行われていた。ABV 療法では 25~88% の反応率が報告されていたが、HIV 感染者では骨髄抑制などの副作用も強く、化学療法の継続が困難となることも多かった²⁶⁾。

その後開発されたりボゾーマルドキソルビシン (pegylated liposomal doxorubicin : PLD) は、腫瘍組織内に選択的に取り込まれることで高い濃度が維持され、従来の doxorubicin で問題となっていた心毒性や骨髄抑制も軽減されている。PLD 単独療法と ABV 療法の無作為化比較試験では、PLD 単独両方の奏効率が ABV 療法に勝り、嘔気・嘔吐、脱毛、末梢神経障害などの副作用についても PLD のほうが少ないとの結果であった (表 2, 3)²⁷⁾。また、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、PLD 単独療法で有意な改善が得られることが報告された²⁸⁾。このような結果から、現在は PLD 単独療法がカポジ肉腫における化学療法の中心となっている。表 4 には PLD の投与法を示した。非進行例では ART のみでもよいが、中等から重症例のカポジ肉腫に対しては PLD の投与を検討すべきであり、これによって 70~80% の奏効率が得られるという報告もある^{18,29)}。PLD が無効の難治例に対しての第二選択としては、パクリタキセル (paclitaxel : PTX) による化学療法が行われることが多い。表 5 にはパクリタキセル (PTX) の投与法を示した。PLD と PTX の臨床効果を比較した試験では、奏効率における差はなく、PTX における骨髄抑制や脱毛などの副作用が多かった³⁰⁾。PTX は、PLD とは作用機序が異なることから、PLD が奏効しなかった例においても効果が得られる可能性がある。PTX はチトクローム P450 により代謝されることから、抗 HIV 薬の選択にも注意が必要である³¹⁾。

10. ART 時代におけるカポジ肉腫の治療戦略

現在の ACTG による病期分類では、ART による治療効果を考慮した化学療法の必要性について判断できない。そ

表 2 リボゾーマルドキソルビシン (PLD) vs ABV 療法 奏効率の比較

	PLD (n=133)		ABV (n=125)		p
	No.	%	No.	%	
CR	0	0.0%	0	0.0%	
CCR	1	0.8%	0	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, ** Log-rank. 文献²⁷⁾ より著者一部改変。

表 3 リポゾーマルドキソルビシン (PLD) vs ABV 療法 副作用の比較

	PLD (n=133)		ABV (n=125)		p
	No.	%	No.	%	
白血球減少	48	36.1%	52	41.6%	NS
嘔気・嘔吐	20	15.0%	42	33.6%	<0.001
脱毛	1	0.8%	24	19.2%	<0.001
末梢性神経障害	8	6.0%	17	13.6%	0.002
粘膜炎/口内炎	6	4.5%	2	1.6%	0.026
貧血	13	9.8%	14	11.2%	NS
血小板減少	4	3.0%	7	5.6%	NS

文献²⁷⁾より著者一部改変。

表 4 リポゾーマルドキソルビシン (PLD) の投与方法

投与量	20 mg/m ² /dose
溶解液	90 mg 以下：5% ブドウ糖溶液 250 mL 90 mg 以上：5% ブドウ糖溶液 500 mL
投与時間	1 時間以上かけて
前処置 (制吐)	グラニセトロン 3 mg
投与間隔	2~3 週間ごと

表 5 パクリタキセル (PTX) の投与方法

投与量	100 mg/m ² /dose
投与時間	3 時間以上かけて
前処置 (ステロイド)	デキサメサゾン 20 mg 点滴静注または経口
前処置 (H1 ブロッカー)	ジフェンヒドラミン 50 mg
前処置 (H2 ブロッカー)	シメチジン 300 mg または他の H2 ブロッカー
投与間隔	14 日間ごと

文献³⁰⁾より。

ここで、実際に治療方針を決めるさいの参考となるよう、現時点でのカポジ肉腫における治療の考え方をまとめた (図 1)。軽症~中等症においては ART 開始にて改善をみていくことが可能であることが多い。ART のみで進行が抑えられない場合には、PLD による化学療法の開始を検討する。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、喉頭部の病変、そして広範囲な内臓病変合併例などについては、ART に加えて化学療法を併用することが必要となる。

PLD による化学療法をいつまで継続するかについても、現時点において明確な基準は決まっていない。カポジ肉腫では、ART による治療効果も期待することができ、化学療法を必要以上に継続することで免疫回復に不利となるこ

とも考えられる。したがって、病勢がある程度コントロールできたら、早期に化学療法を終了するという意見も多い。図 2 には化学療法の終了や変更についての基本的な考え方をまとめた。実際の診療においては、カポジ肉腫のみを発症している例ばかりではなく、その他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が多い。このような場合には、合併疾患の重症度や治療経過も考慮しながら、慎重に ART 開始の時期や化学療法の必要性について検討する必要がある。

2. キャッスルマン病 (Multicentric Castleman Disease ; MCD)

1. キャッスルマン病 (MCD) と HIV 感染症

HIV 感染者においては HHV-8 関連疾患として、MCD の合併が見られる。MCD は急速に進行しうる予後不良の疾患であり、HIV 合併症例における致死率は 70~85%、平均生存期間は 8~14 カ月であり³²⁾、標準治療法もいまだ確立していない。MCD の発生頻度は preHAART 時代 (1983~1996) が 0.6/1,000 人・年であったのが、early-HAART 時代 (1997~2001) には 2.8/1,000 人・年、later-HAART (2002~2007) 時代には 8.3/1,000 人・年と明らかな増加傾向となっている³³⁾。また、疫学的には CD4 数や ART の有無とは関連のないことが知られている³³⁾。48 例のシステマティックレビューでは、48 例の MCD 症例のうち 64% は ART 中に MCD を発症していた³⁴⁾。多変量解析では、MCD 発症のリスク因子として、①Nadir の CD4 数が 200/ μ L 以上、②加齢、③ART 歴がない、④非白人、があげられている³⁵⁾。

2. MCD の臨床症状

MCD は特に病初期では自然寛解を示すことがあり、多くの症例はその後、再燃と寛解を繰り返し、重篤な再燃を起こすと急速に多臓器不全へと進行しうる。現時点でエビデンスに基づいた MCD の活動期 (発症、再燃) の判断基準は存在しないが、French ANRS の基準が広く受け入れら

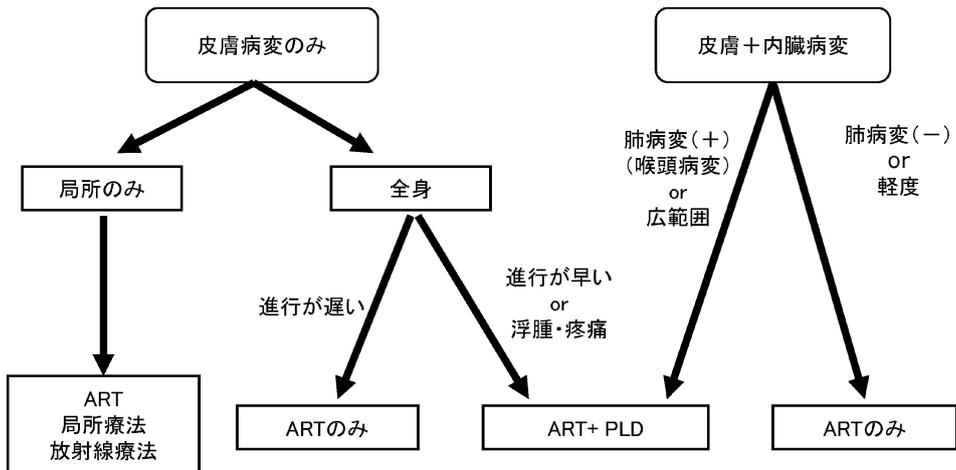
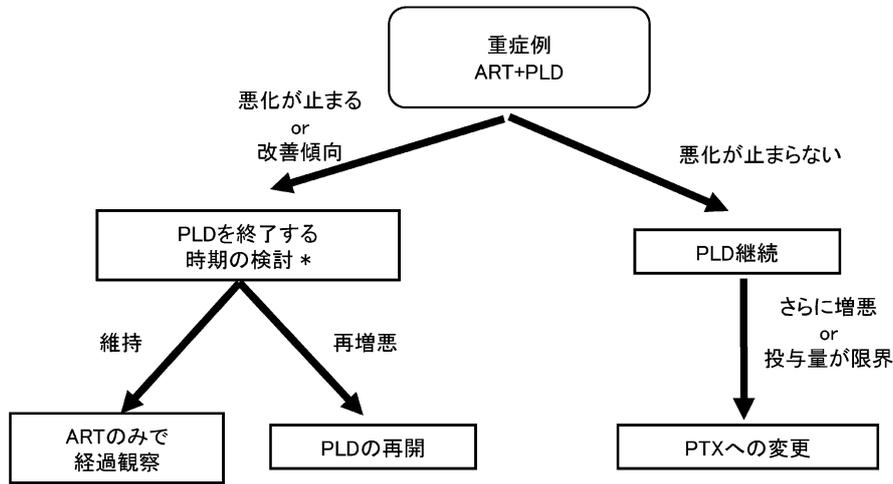


図 1 カポジ肉腫治療方針



* 早期の終了ではIRISによる増悪にも注意

図 2 PLD の終了・変更についての考え方

れている (表 6)³⁶⁾。発熱，末梢リンパ節腫脹，肝脾腫，呼吸器症状，浮腫などが頻度の高い症状である (表 7)³⁵⁾。検査所見としては，貧血，血小板減少，低アルブミン血症，高グロブリン血症，CRP 高値，血中 HHV-8 増加などがみられ³⁷⁾，治療が有効な場合，あるいは自然寛解時には，速やかな検査データの改善が得られる。

3. HIV 感染症に合併する MCD の診断

診断には，発熱，全身のリンパ節腫脹，強い炎症反応から，臨床的に MCD を疑うことが重要である。血小板減少，CRP 高値や血中 HHV-8 のウイルス量の上昇なども，本疾患を疑う手がかりとなる³⁸⁾。カポジ肉腫との合併率が高いため³⁵⁾，MCD を疑った場合には全身のカポジ肉腫病変の

検索が推奨される。生検病理では大部分が形質細胞型であり，硝子血管型は 10% 未満である。ほぼ全例で病変内の免疫染色により HHV-8 が証明される³²⁾。また，活動期の MCD 症例では全例で血中に HHV-8 が検出され³⁹⁾，活動性の指標になるという報告が複数見られる。寛解期間中に血中に HHV-8 が検出できると (>50 copies/mL)，再燃リスクが 2.9 倍という報告がある⁴⁰⁾。MCD は HHV-8 の活性化が病態の本態であるため，HHV-8 関連疾患，特に悪性リンパ腫の存在を見逃さないことが臨床的に重要であり，悪性度の高い形質芽球性リンパ腫の発症リスクが高いことが知られている⁴¹⁾。MCD 患者 60 例を中央値で 20 カ月追跡したプロスペクティブコホートでは，14 例が非ホジキンリン

表 6 HIV-MCD Attack の定義

発熱
他に原因のない CRP 上昇 (>2mg/dL)
以下の症状のうち少なくとも 3 つ以上
末梢リンパ節腫脹
脾腫
浮腫
胸水
腹水
咳
鼻閉塞
口腔乾燥症
皮疹
中枢神経症状
黄疸
自己免疫性溶血性貧血

文献³⁶⁾より。

表 7 MCD で見られる症状 (n=72)

症状	例数	割合 (%)
発熱	72	100.0%
リンパ節腫脹	69	95.8%
脾腫大	62	86.1%
肝腫大	45	62.5%
呼吸器症状	25	34.7%
浮腫	21	29.2%
腹水	4	5.6%
カポジ肉腫の合併	52	72.2%

文献³⁵⁾より改変。

パ腫を発症した (3 例: PEL, 5 例: PEL-like phenotype EBV-HHV-8 リンパ腫, 6 例: 形質芽球性リンパ腫/白血病)。非ホジキンリンパ腫の発生頻度は MCD を発症していない HIV 患者の 15 倍高いと推定された⁴²⁾。検討症例は少ないが, MCD 病変にはガリウムシンチで取り込みが見られないとする報告もあり⁴³⁾, 悪性リンパ腫合併のスクリーニングに有用である可能性がある。FDG-PET においては, 病変リンパ節の検出感度が高かったという報告があり, 活動性の評価や治療の効果判定の指標となりうる可能性も示唆されている⁴⁴⁾。

4. MCD 治療の現状

現時点では, 各治療法を十分に比較検討したものはなく, HIV 合併 MCD における標準治療は存在しない。しかしながら, Rituximab 単独 (375 mg/m², 1/week × 4 weeks), あるいは化学療法と組み合わせた治療法が, 長期にわたる寛

解状態を誘導するという知見が蓄積されつつあり, 今のところ最も信頼性が高い治療法であると考えられる。49 例の Rituximab を使用した症例の 2 年および 5 年生存率がそれぞれ 94%, 90% であったのに対し, Rituximab 以外で治療を行った 12 例ではそれぞれ 42%, 33% であったという報告がある³⁷⁾。Rituximab 単剤 (n=35) と Etoposide 併用 (n=14) による 2 年時点の無再発生存率はそれぞれ 84% vs 92% であり有意差はなかった (p=0.49)。もうひとつの大規模な検討で, 52 例の MCD の長期予後に関する後方視的検討でも, Rituximab を含む治療は含まない治療と比べて生存率が大きく改善することが示されている⁴⁵⁾。Rituximab は CD20 に対するモノクローナル抗体であるが, MCD の病原性の主体である plasmablast は CD20 を高レベルで発現しているわけではない⁴⁶⁾。よって, 病勢が強い場合には, 導入治療としての Rituximab は効果が限られている可能性がある。実際に, 活動性の高い時期に, Rituximab が奏功せず死亡したという症例報告が複数なされている^{47,48)}。したがって, 多臓器不全に到るような活動性の高い MCD 症例では, まず PLD 単剤等による化学療法を行い, 寛解導入したのちに, Rituximab を導入することを検討すべきであると考えられる。4 例の HIV-MCD に対し, PLD と Rituximab の併用治療を行い, 1 例で primary effusion lymphoma の発症が見られたものの, 全例が 6~38 カ月の寛解状態が維持できたという報告がある³⁸⁾。Rituximab の治療に伴い副作用としてカポジ肉腫の悪化が高率に見られることが知られているため, 注意が必要である^{36,37,50)}。Tocilizumab (抗 IL-6 抗体) による治療は, HIV 陰性 MCD での有効性が証明されているが⁵¹⁾, HIV-MCD での治療報告はほとんどない。HIV-MCD では HHV-8 由来の viral-IL-6 も病態に関与しており, v-IL-6 の作用を阻害できないため効果は限定的である可能性が高い。寛解期に, 維持治療を行う意義については不明である。Etoposide による維持治療, 抗 HHV-8 作用をもつ Gancyclovir などが検討できるが⁴⁹⁾, いずれも副作用は軽微とはいえない。

3. Primary effusion lymphoma

1. 原発性滲出性リンパ腫 (primary effusion lymphoma ; PEL) とは

WHO 分類第 4 版では PEL は HIV 感染関連リンパ腫のなかで「HIV 陽性患者により特異的に発症するリンパ腫」に属し, 以下のとおりに定義される。「PEL は大細胞型 B 細胞腫瘍で, 通常滲出液中に存在し, 腫瘤形成を欠く。例外なく HHV-8 と関連する。多くの場合免疫不全下で発症する。一部の PEL 患者では二次性に胸壁などの隣接臓器に固形腫瘍を認めることがある。まれに PEL と区別できない HHV-8 陽性リンパ腫が固形腫瘍として現れることがあり,

その場合は体腔外 PEL (extracavitary PEL) と呼ぶ。⁵²⁾ HHV-8 感染と腫瘍化の密接な関連が指摘されている⁵³⁾。HHV-8 とともに EBV も検出されることが多いが⁵⁴⁾、病因との関連は明らかではない⁵⁵⁾。PEL はエイズ関連リンパ腫のなかでも稀な疾患であり、本邦のエイズ関連リンパ腫の報告では、PEL は 4% である⁵⁶⁾。

2. PEL の臨床症状

症状は PEL がどの体腔に発症するかにより、呼吸困難、腹部膨満などの胸水、腹水、心嚢水の貯留による症状を呈する。漿膜面に生じるが発症部位としては胸水が最も多く、ついで腹水、心嚢水の順となる。まれに、関節腔や髄膜に発症することもある。HIV 陽性例が半数を占めるレビューにおいて、単一の体腔に限局した例の予後は複数の体腔に及ぶ例に比較して良好であり、心嚢水、胸水、腹水の順に予後が良好であったと報告される⁵⁷⁾。約半数においてカポジ肉腫 (前駆病変を含む) との合併例が見られる⁵⁸⁾。

PEL は体腔に分布することを特徴とするが、まれには固形腫瘍を呈することもあり (体腔外 PEL)、消化管、中枢神経などの節外やリンパ節にも出現する⁵⁹⁾。

3. PEL の診断

PEL は貯留体腔液でリンパ腫細胞が増殖することを特徴とし、腫瘍細胞の核に HHV-8 が証明されることが診断上必須である。腫瘍細胞は大型免疫芽球様あるいは形質芽球様から未分化型まで多彩な形態を示し、核は大型で円形ないし一部複数の切れ込みを有し、明瞭な核小体を有する。細胞質は広く塩基性で空胞変性を伴うものもある。核周明庭を有した形質細胞様分化を示すこともある。一部、Reed-Sternberg 細胞に似た形態を示すこともある⁵²⁾。リンパ腫細胞の免疫学的表現型としては、CD45 が陽性であるが CD19、CD20、CD79a などの汎 B 細胞マーカーや surface and cytoplasmic immunoglobulin は陰性である。CD30、CD38、CD71、epithelial membrane antigen などの活性化マーカーおよび CD138 などの形質細胞関連マーカーは通常陽性で、post-germinal center B 細胞であるとされている。体腔外 PEL の場合、CD45 陽性率が有意に低く CD20 陽性率・CD138 陽性率が有意に高いこと、CD3 が陽性であることなど、滲出液中に存在し腫瘍形成を欠く古典的 PEL とは異なる点がある⁶⁰⁾。HHV-8 の潜在感染タンパク (latency-associated nuclear antigen-1 ; LANA1) の免疫組織化学が診断に有用である。特定の染色体異常は認められない。

4. HIV 感染症に合併した PEL の治療

急激な臨床経過をたどり予後不良であり、無治療での生存期間の中央値は 2 カ月である。稀少疾患であるがため前向き臨床試験が存在せず、最適治療法は確立されていない。

1) 抗 HIV 療法

PEL 診断時に ART を行っていないことが最も強い予後不良の予測因子である⁶¹⁾。化学療法を行わず ART のみで PEL が寛解したという報告が複数ある^{62~64)}。そのため ART については、HIV 陽性 PEL 症例において行われるべきである。

2) 化学療法

最もエビデンスがあるのは CHOP 療法で、CHOP 療法を ART と併用した場合、有効率は 40~50% である。生存期間の中央値は約 6 カ月に延長し、1 年生存率は約 40% と報告される⁶¹⁾。

病理で Ki-67 (MIB-1) 陽性率高値など、パーキットリンパ腫と同様に増殖能が強い場合で PS がとても良好で合併症の少ない症例であれば、パーキットリンパ腫に行うのと同様のよりアグレッシブな治療 (CODOX-M/IVAC 療法や Hyper-CVAD 療法) の選択は妥当と考えられる。PLD は、少なくとも緩和効果は認められ毒性が少ないため、PS 不良で CHOP 療法などの施行が困難な場合に考慮してもよいかもしれない。ボルテゾミブに関しては、HIV 陽性 PEL の 3 症例においてボルテゾミブは PEL の病勢のコントロールに無効であったという結果⁶⁵⁾ と、HIV 陰性 PEL の 1 例に対しボルテゾミブを PLD およびリツキシマブと併用し著効した結果⁶⁶⁾ がある。HHV-8 陽性 PEL では CD20 陰性のことがほとんどであるためリツキシマブは使用されない。

HIV 陽性 PEL に対する自家造血幹細胞移植は不成功の症例報告⁶⁷⁾ があるのみであり、第 1 寛解期に地固め療法として自家幹細胞移植を行うことを支持するエビデンスはない。治療強度を弱めた同種造血幹細胞移植を HIV 陽性 PEL に行って成功したという報告がある⁶⁸⁾。

3) 放射線療法

化学療法が施行できない場合や化学療法が無効の場合、原発する体腔への放射線療法が行われることがあり、12 カ月生存する例もある⁶⁹⁾。

おわりに

MSM の HIV 感染者の増加で、HHV-8 関連疾患も増加の一途であるが、ART により、カポジ肉腫が直接の原因で死亡する例は減少している。カポジ肉腫は肉腫に分類されるが、その病態は感染症に近く、他の肉腫とは大きく異なる。早期に発見し、適切にコントロールされれば、カポジ肉腫の予後はよい。日本でも多くの症例が蓄積され、本稿ではコンセンサスと考えられる治療法を紹介した。診療の一助になれば幸いである。一方、MCD や PEL は同じ HHV-8 が関連する疾患でありながら、一般にコントロール困難で、予後も悪い。治療法が模索されている段階であり、症例が

蓄積され、効果的な治療法が開発されるのを期待したい。

文 献

- 1) 味澤篤ら：HIV 関連悪性リンパ腫 治療の手引き Ver 2.0. 日本エイズ学会誌 15 : 46-57, 2013.
- 2) Kaposi M : Idiopathiches multiples pigment sarcom der Haut. Arch Dermatol Syphil 4 : 265-272, 1872.
- 3) Hymes KB, *et al* : Kaposi's sarcoma in homosexual men—a report of eight cases. Lancet 2 : 598-600, 1981.
- 4) Jones JL, *et al* : Surveillance for AIDS-defining opportunistic illnesses, 1992-1997. MMWR CDC Surveill Summ 48 : 1-22, 1999.
- 5) Eltom MA, *et al* : Trends in Kaposi's sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma incidence in the United States from 1973 through 1998. J Natl Cancer Inst 94 : 1204-1210, 2002.
- 6) Shiels MS, *et al* : Proportions of Kaposi sarcoma, selected non-Hodgkin lymphomas, and cervical cancer in the United States occurring in persons with AIDS, 1980-2007. JAMA 305 : 1450-1459, 2011.
- 7) 安岡彰ら：日本における AIDS 指標疾患の動向. 平成 20 年度厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業「重篤な日和見感染症の早期発見と最適治療に関する研究」報告書 : 14-25, 2009.
- 8) Dezube BJ, *et al* : Management of AIDS-related Kaposi sarcoma : advances in target discovery and treatment. AIDS Read 14 : 236-238, 243-244, 251-253, 2014.
- 9) Zibrak JD, *et al* : Bronchoscopic and radiologic features of Kaposi's sarcoma involving the respiratory system. Chest 90 : 476-479, 1986.
- 10) Cheung MC, *et al* : AIDS-related malignancies : emerging challenges in the era of highly active antiretroviral therapy. Oncologist 10 : 412-426, 2005.
- 11) Allen CM, *et al* : Imaging lung manifestations of HIV/AIDS. Ann Thorac Med 5 : 201-216, 2010.
- 12) Turoglu HT, *et al* : Tumor and infection localization in AIDS patients : Ga-67 and Tl-201 findings. Clin Nucl Med 23 : 446-459, 1998.
- 13) Morooka M, *et al* : Usefulness of F-18 FDG PET/CT in a case of Kaposi sarcoma with an unexpected bone lesion. Clin Nucl Med 36 : 231-234, 2011.
- 14) Krown SE, *et al* : 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 : 1201-1207, 1989.
- 15) Dupont C, *et al* : Long-term efficacy on Kaposi's sarcoma of highly active antiretroviral therapy in a cohort of HIV-positive patients. CISH 92. Centre d'information et de soins de l'immunodeficiency humaine. AIDS 14 : 987-993, 2000.
- 16) Gallafent JH, *et al* : Profile of patients with Kaposi's sarcoma in the era of highly active antiretroviral therapy. J Clin Oncol 23 : 1253-1260, 2005.
- 17) Nasti G, *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.
- 18) Martin-Carbonero L, *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.
- 19) Connick E, *et al* : Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with Kaposi sarcoma during potent antiretroviral therapy. Clin Infect Dis 39 : 1852-1855, 2004.
- 20) Bower M, *et al* : Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with Kaposi's sarcoma. J Clin Oncol 23 : 5224-5228, 2005.
- 21) Leidner RS, *et al* : Recrudescence Kaposi's sarcoma after initiation of HAART : a manifestation of immune reconstitution syndrome. AIDS Patient Care STDS 19 : 635-644, 2005.
- 22) Achenbach CJ, *et al* : Paradoxical immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients treated with combination antiretroviral therapy after AIDS-defining opportunistic infection. Clin Infect Dis 54 : 424-433, 2012.
- 23) Gill PS, *et al* : Clinical effect of glucocorticoids on Kaposi sarcoma related to the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Ann Intern Med 110 : 937-940, 1989.
- 24) Trattner A, *et al* : The appearance of Kaposi sarcoma during corticosteroid therapy. Cancer 72 : 1779-1783, 1993.
- 25) Kirova YM, *et al* : Radiotherapy in the management of epidemic Kaposi's sarcoma : a retrospective study of 643 cases. Radiother Oncol 46 : 19-22, 1998.
- 26) Gill PS, *et al* : Systemic treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma : results of a randomized trial. Am J Med 90 : 427-433, 1991.
- 27) Northfelt DW, *et al* : Pegylated-liposomal doxorubicin versus doxorubicin, bleomycin, and vincristine in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma : results of a randomized phase III clinical trial. J Clin Oncol 16 : 2445-2451, 1998.

- 28) Osoba D, *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.
- 29) Cattelan AM, *et al* : Long-term clinical outcome of AIDS-related Kaposi's sarcoma during highly active antiretroviral therapy. *Int J Oncol* 27 : 779-785, 2005.
- 30) Cianfrocca M, *et al* : Randomized trial of paclitaxel versus pegylated liposomal doxorubicin for advanced human immunodeficiency virus-associated Kaposi sarcoma : evidence of symptom palliation from chemotherapy. *Cancer* 116 : 3969-3977, 2010.
- 31) Rudek MA, *et al* : Use of antineoplastic agents in patients with cancer who have HIV/AIDS. *Lancet Oncol* 12: 905-912, 2011.
- 32) Oksenhendler E, *et al* : Multicentric Castleman's disease in HIV infection : a clinical and pathological study of 20 patients. *AIDS* 10 : 61-67, 1996.
- 33) Powles T, *et al* : The role of immune suppression and HHV-8 in the increasing incidence of HIV-associated multicentric Castleman's disease. *Ann Oncol* 20 : 775-779, 2009.
- 34) Mylona EE, *et al* : Multicentric Castleman's disease in HIV infection : a systematic review of the literature. *AIDS Rev* 10 : 25-35, 2008.
- 35) Casper C : The aetiology and management of Castleman disease at 50 years : translating pathophysiology to patient care. *Br J Haematol* 129 : 3-17, 2005.
- 36) Gerard L, *et al* : Prospective study of rituximab in chemotherapy-dependent human immunodeficiency virus associated multicentric Castleman's disease : ANRS 117 CastlemaB Trial. *J Clin Oncol* 25 : 3350-3356, 2007.
- 37) Bower M, *et al* : Brief communication : rituximab in HIV-associated multicentric Castleman disease. *Ann Intern Med* 147 : 836-839, 2007.
- 38) Peker D, *et al* : Complete remission in 4 patients with human herpesvirus 8-associated multicentric Castleman disease using rituximab and liposomal doxorubicin, a novel chemotherapy combination. *Clin Adv Hematol Oncol* 10 : 204-206, 2012.
- 39) Bower M, *et al* : Clinical features and outcome in HIV-associated multicentric castleman's disease. *J Clin Oncol* 29 : 2481-2486, 2011.
- 40) Stebbing J, *et al* : Plasma HHV8 DNA predicts relapse in individuals with HIV-associated multicentric Castleman disease. *Blood* 118 : 271-275, 2011.
- 41) Deloose ST, *et al* : High incidence of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus infection in HIV-related solid immunoblastic/plasmablastic diffuse large B-cell lymphoma. *Leukemia* 19 : 851-855, 2005.
- 42) Oksenhendler E, *et al* : High incidence of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus-related non-Hodgkin lymphoma in patients with HIV infection and multicentric Castleman disease. *Blood* 99: 2331-2336, 2002.
- 43) Okamoto I, *et al* : Absence of gallium uptake in unicentric and multicentric Castleman's disease. *Intern Med* 42 : 735-739, 2003.
- 44) Barker R, *et al* : FDG-PET/CT imaging in the management of HIV-associated multicentric Castleman's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 36 : 648-652, 2009.
- 45) Hoffmann C, *et al* : Improved outcome with rituximab in patients with HIV-associated multicentric Castleman disease. *Blood* 118 : 3499-3503, 2011.
- 46) Naresh KN, *et al* : CD20 expression in the HHV-8-infected lymphoid cells in multicentric Castleman disease. *Histopathology* 55 : 358-359, 2009.
- 47) Marcelin AG, *et al* : Rituximab therapy for HIV-associated Castleman disease. *Blood* 102 : 2786-2788, 2003.
- 48) Buchler T, *et al* : Rituximab failure in fulminant multicentric HIV/human herpesvirus 8-associated Castleman's disease with multiorgan failure : report of two cases. *AIDS* 22 : 1685-1687, 2008.
- 49) Casper C, *et al* : Valganciclovir for suppression of human herpesvirus-8 replication : a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Infect Dis* 198 : 23-30, 2008.
- 50) Casquero A, *et al* : Use of rituximab as a salvage therapy for HIV-associated multicentric Castleman disease. *Ann Hematol* 85 : 185-187, 2006.
- 51) Nishimoto N, *et al* : Humanized anti-interleukin-6 receptor antibody treatment of multicentric Castleman disease. *Blood* 106 : 2627-2632, 2005.
- 52) Said J, *et al* : Primary effusion lymphoma. (Swerdlow SH, *et al*, eds), WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Lyon, International Agency for Research on Cancer (IARC), pp260-261, 2008.
- 53) Katano H, *et al* : Expression and localization of human herpesvirus 8-encoded proteins in primary effusion lymphoma, Kaposi's sarcoma, and multicentric Castleman's disease. *Virology* 269 : 335-344, 2000.
- 54) Nador RG, *et al* : Primary effusion lymphoma : a distinct clinicopathologic entity associated with the Kaposi's

- sarcoma-associated herpes virus. *Blood* 88 : 645–656, 1996.
- 55) Carbone A, *et al* : KSHV/HHV8-associated lymphomas. *Br J Haematol* 140 : 13–24, 2008.
- 56) Ota Y, *et al* : Classification of AIDS-related lymphoma cases between 1987 and 2012 in Japan based on the WHO classification of lymphomas, fourth edition. *Cancer Med* 3 : 2014 (in press).
- 57) Castillo JJ, *et al* : Prognosis in primary effusion lymphoma is associated with the number of body cavities involved. *Leuk Lymphoma* 53 : 2378–2382, 2012.
- 58) Ansari MQ, *et al* : Primary body cavity-based AIDS-related lymphomas. *Am J Clin Pathol* 105 : 221–229, 1996.
- 59) Chadburn A, *et al* : KSHV-positive solid lymphomas represent an extra-cavitary variant of primary effusion lymphoma. *Am J Surg Pathol* 28 : 1401–1416, 2004.
- 60) Pan ZG, *et al* : Extracavitary KSHV-associated large B-Cell lymphoma : a distinct entity or a subtype of primary effusion lymphoma ? Study of 9 cases and review of an additional 43 cases. *Am J Surg Pathol* 36 : 1129–1140, 2012.
- 61) Boulanger E, *et al* : Prognostic factors and outcome of human herpesvirus 8-associated primary effusion lymphoma in patients with AIDS. *J Clin Oncol* 23 : 4372–4380, 2005.
- 62) Oksenhendler E, *et al* : Complete remission of a primary effusion lymphoma with antiretroviral therapy. *Am J Hematol* 57 : 266, 1998.
- 63) Hocqueloux L, *et al* : Long-term remission of an AIDS-related primary effusion lymphoma with antiviral therapy. *AIDS* 15 : 280–282, 2001.
- 64) Ripamonti D, *et al* : Treatment of primary effusion lymphoma with highly active antiviral therapy in the setting of HIV infection. *AIDS* 22 : 1236–1237, 2008.
- 65) Boulanger E, *et al* : Bortezomib (PS-341) in patients with human herpesvirus 8-associated primary effusion lymphoma. *Br J Haematol* 141 : 559–561, 2008.
- 66) Siddiqi T, *et al* : A case of HIV-negative primary effusion lymphoma treated with bortezomib, pegylated liposomal doxorubicin, and rituximab. *Clin Lymphoma Myeloma* 8 : 300–304, 2008.
- 67) Waddington TW, *et al* : Failure to eradicate AIDS-associated primary effusion lymphoma with high-dose chemotherapy and autologous stem cell reinfusion : case report and literature review. *AIDS Patient Care STDS* 18 : 67–73, 2004.
- 68) Bryant A, *et al* : Successful reduced-intensity conditioning allogeneic HSCT for HIV-related primary effusion lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 14 : 601–602, 2008.
- 69) Cassoni A, *et al* : Remission after radiotherapy for a patient with chemotherapy-refractory HIV-associated primary effusion lymphoma. *J Clin Oncol* 26 : 5297–5299, 2008.