

平成10年度厚生科学特別研究事業
移植患者におけるHHV-8感染リスク評価に関する研究
研究報告書

主任研究者 寺岡 慧 東京女子医科大学
分担研究者 佐多徹太郎 国立感染研究所エイズ研究センター
林 浩 日本臓器移植ネットワーク
森 達郎 日本臓器移植ネットワーク

研究課題 移植患者における HHV-8 感染のリスク評価に関する研究
1. 我が国における腎移植後カポジ肉腫の発生頻度と透析患者及び
腎移植患者における HHV-8 抗体陽性率に関する研究

主任研究者 寺岡 慧 東京女子医科大学腎臓病総合医療センター教授
分担研究者 佐多徹太郎 国立感染症研究所エイズ研究センター第3室室長
林 浩 日本臓器移植ネットワーク専務理事
森 達郎 同 常勤理事
研究協力者 片野晴隆 国立感染症研究所感染病理部
岩崎琢也 同
倉田 毅 国立感染症研究所感染症情報センター
松永泰子 同
井上 栄 同

近年、臓器移植後におけるカポジ肉腫の発生が注目され、さらに最近カポジ肉腫の発生に HHV-8 感染が関与していることが解明された。また 1998 年腎移植後カポジ肉腫が発生した症例において、遺伝子解析によりカポジ肉腫の発生がドナーからの HHV-8 伝播によるものであることが報告された。腎移植後のカポジ肉腫の発生はドナーからの HHV-8 伝播による発生、HHV-8 持続感染透析患者における腎移植後の免疫抑制による発生の 2 大経路が考えられ、本研究においては腎提供者となりうる一般健常者、維持透析患者、および腎移植患者における HHV-8 抗体陽性率について検討を加えた。またわが国における腎移植後のカポジ肉腫発生例についてアンケート調査およびメタアナリシスにより検討した。わが国においては 1964 年以来実施された生体腎移植 8,380 例、死体腎移植 3,188 例、総計 11,568 例においてカポジ肉腫の発生例は認められなかった。また過去 20 年間の文献検索では腎移植後の発症例の報告はなかった。血清銀行に保存された一般健常者血清 1,004 検体のうち、14 検体が HHV-8 抗体陽性 (1.4%) であり、男性では 510 例中 9 例 (1.8%) 女性では 494 例中 5 例 (1.0%) が陽性であった。透析患者の HHV-8 抗体陽性率については、72 例中 2 例 (2.8%) が ELISA 陽性であった。TY-1 細胞を抗原として用いた蛍光抗体法では核および細胞質内に顆粒状の陽性所見が得られた。腎移植患者の HHV-8 抗体陽性率については、50 例中 1 例 (2%) であった。腎移植患者、維持透析患者および血清銀行保存の一般健常者血清間において、HHV-8 抗体陽性率に統計学的に有意な差は認められなかった。

A. 研究目的

臓器移植後におけるカポジ肉腫発生頻度は、肝移植で 1.24%、心移植で 0.41%、腎移植で 0.45%とされている。カポジ肉腫は HHV-8 感染に免疫不全、あるいは免疫能低下が伴うと発症するとされている。腎移植におけるカポジ肉腫発生については、

透析中に HHV-8 に感染し腎移植後に発生する場合と、腎移植時に移植腎を介して感染しその後発症する場合の 2 大経路が考えられる。事実 1998 年腎移植後カポジ肉腫が発生した症例において、遺伝子解析によりカポジ肉腫の発生がドナーからの HHV-8 伝播によるものであることが報告されて

いる。腎移植により腎提供者から HHV-8 が伝播しカポジ肉腫が発生する可能性が存在するのであればドナー適応基準の再検討が必要となり、HHV-8 抗体陽性維持透析患者において腎移植後の免疫抑制によりカポジ肉腫が発生するのであれば今後その対策が急務である。本研究においてはわが国における腎移植後のカポジ肉腫発生、腎提供者となりうる一般健常者、維持透析患者、および腎移植患者における HHV-8 抗体陽性率に関する実態を調査する目的で、わが国における腎移植後のカポジ肉腫発生例についてアンケート調査およびメタアナリシスにより検討した。また腎提供者となりうる一般健常者、腎移植を受ける可能性のある透析患者、腎移植後の患者において HHV-8 抗体陽性率を検討した。これらを検討することにより、腎移植後のカポジ肉腫発症の 2 大経路に対する対策の検討が可能となる。

B. 研究方法

1. わが国における全腎移植患者においてカポジ肉腫発症の有無を移植施設へのアンケート調査により調査した。調査内容は当該施設における腎移植症例数（生体腎移植、死体腎移植）、腎移植後カポジ肉腫発症の有無、発症例が存在する場合は年齢、性別、生体腎あるいは死体腎の別、移植後発症までの期間、発症部位、免疫抑制剤、拒絶反応の有無および回数、転帰、治療内容、免疫抑制剤の減量ないし変更の有無、抗ウイルス剤の使用の有無およびその種類、HHV-8 抗体、EBV 抗体、HIV 抗体の検査の有無とその結果等とした。

調査票を全国腎移植施設 260 施設（内ネットワーク登録施設 173 施設）に送付し、回収した調査票を集計しその結果について検討した。

2. わが国における一般健常者の HHV-8 抗体の陽性率を検討した。血液検体は国立感染症研究所感染症情報センター内に設置されている血清銀行の 1,004 検体を用いた。これはわが国の感染症サーベイランスに使用されたもので、全国から各年齢層を含み、特に疾患を有しないヒトから集められたものである。検査法は、佐多らが開発した複数の

組換え抗原を用いた ELISA 法、および latent associated-nuclear antigen (LANA) 抗原による蛍光抗体法を用いた。

3. わが国における透析患者における HHV-8 抗体の陽性率を検討した。対象は感染性合併症のない維持透析患者 72 人とし、年齢は 16 歳～72 歳（平均 48.6 ± 14.6 歳）であり、性別は男性 44 人、女性 28 人、透析導入より平均 164.3 ± 79.4 月（8～327 ヶ月）を経過していた。検査法は佐多らが開発した複数の組換え抗原を用いた ELISA 法、および LANA 抗原による蛍光抗体法を用いた。

4. わが国における感染性合併症を有さない腎移植患者 137 人の HHV-8 抗体の陽性率を検討した。対象症例の年齢は 8 歳～64 歳（平均 39.5 ± 12.3 歳）であり、性別は男性 90 人、女性 47 人で、腎移植を受けてから平均 67.1 ± 57.0 月（1～201 ヶ月）を経過していた。免疫抑制剤については、methylprednisolone、cyclosporine に mizoribine あるいは azathioprine を加えた triple regimen で導入し、その後漸減して上記の三剤で維持されている。

検査法は佐多らが開発した複数の組換え抗原を用いた ELISA 法、および LANA 抗原による蛍光抗体法を用いた。

陽性者に対してはカポジ肉腫発症に関する追跡調査を行う。同時に EBV、HIV 抗体、免疫抑制剤の種類とその投与量についても定期的に調査する。

C. 研究結果

1. 全国 260 施設（登録施設 173 施設）の内 172 施設（登録施設 145 施設）より調査結果を回収した（回収率 66.1%、登録施設 84.3%）。1964 年以来実施された腎移植数は生体腎移植 8,380 例、死体腎移植 3,188 例、総計 11,568 例であった。この内カポジ肉腫の発症例は認められなかった。

2. 血清銀行に保存された一般健常者血清 1,004 検体のうち、14 検体が HHV-8 抗体陽性（1.4%）となり、男性では 510 例中 9 例（1.8%）女性では 494 例中 5 例（1.0%）が陽性であった。

3. 腎移植患者の HHV-8 抗体陽性率については、137 例中 1 例（0.7%）が陽性であり、蛍光抗体法

で疑陽性が1例（ELISA法では陰性）であった。HHV-8抗体陽性の1例は腎移植後14ヵ月を経過した患者であったが、現時点では移植腎機能は良好であり、全身的にもとくに合併症は認められていない。腎移植患者137例中135例（98.5%）がHHV-8抗体陰性であった。

4. 透析患者のHHV-8抗体陽性率については、72例中2例（2.8%）がELISA陽性であった。TY-1細胞を抗原として用いた蛍光抗体法では核および細胞質内に顆粒状の陽性所見が得られた。

腎移植患者、維持透析患者および血清銀行保存の一般健常者血清間において、HHV-8抗体陽性率に統計学的に有意な差は認められなかった。

D. 考察

移植患者の悪性腫瘍の国際統計（CTTR）によると臓器移植後におけるカポジ肉腫発生頻度は一般健常者のそれと比較して高く、腎移植患者では健常対照者の400～500倍とされている。現在までにCTTRに356例の臓器移植後のカポジ肉腫発症例が報告されているが、その平均年齢は43歳で、男女比は3:1と男性に多く発症するとされている。小児移植患者における発症は少なく3%とされている。CTTRによればカポジ肉腫は主として腎移植患者に発症し、腎移植以外の臓器移植例では少なく、骨髄移植では稀とされている。移植からカポジ肉腫発症までの期間は平均21ヵ月（1～225.5ヵ月）とされ、その46%は移植後1年以内に発症する。イタリアにおける腎移植例では1.6%に、サウジアラビアにおける腎移植例では4.7～5.3%に、イスラエルにおける腎移植例では2.4%にカポジ肉腫が発症したと報告されている。フランスの統計では全移植患者の0.52%にカポジ肉腫が発症し、肝移植で1.24%、心移植で0.41%、腎移植で0.45%とされている。このように地域によってその発生率は異なり、サウジアラビアで最も発生率は高く（移植後の悪性腫瘍の76～87.5%）、アラブ諸国、黒人、イタリア、ユダヤ系等に比較的多く認められる。またシクロスポリンを用いた患者に相対的に多く発症し、シクロスポリン非使用例では相対

的に発症頻度は少ない。

近年カポジ肉腫の発症にHHV-8感染が関与していることが解明されたが、HHV-8感染者にすべてカポジ肉腫が発症するわけではなく、HHV-8感染に免疫不全、あるいは免疫能低下が伴うと発症すると考えられている。したがって腎移植におけるカポジ肉腫発症については、透析中にHHV-8に感染し腎移植後に免疫抑制によって発生する場合と、腎移植時に移植腎を介して感染しその後発症する場合が考えられる。1998年にHHV-8が腎臓提供者から移植患者に伝播しカポジ肉腫を発生したことが報告された。さらに透析患者においては免疫能、とくに細胞性免疫が低下しているため、透析中あるいは透析導入前にHHV-8に感染し、透析中にカポジ肉腫がsubclinicalに発生し、移植後顕在化する可能性もありうると考えられる。

したがってわが国における腎移植後のカポジ肉腫発症を検討する場合、まず透析患者のHHV-8抗体陽性率および腎移植患者のHHV-8抗体陽性率を検討し、次いで潜在的腎提供者としての一般健常者のHHV-8抗体陽性率を検討する必要がある。

本研究においては、まずわが国において実施された腎移植症例後のカポジ肉腫の発症について調査したが、1964年以来実施された生体腎移植8,380例、死体腎移植3,188例、総計11,568例の腎移植症例において、カポジ肉腫の発症は認められなかった。また過去10年間におけるメタアナリシスにおいても腎移植後におけるカポジ肉腫の報告例は見いだせなかった。わが国において一般にHHV-8抗体の陽性率が低いことも関与していると考えられる。カポジ肉腫はCyA使用例に比較的多く発生するとされているが、わが国においてはCyAの多施設共同臨床試験が1983年より開始され、1986年より保険適用となりほとんどの腎移植症例に使用されている。CyA、tacrolimusはT細胞系をより選択的にかつ強力に抑制するとされ、これらの免疫抑制剤の導入以来腎移植後発生する感染症の起因菌スペクトルが変化し、ウイルス感染の発生率が相対的に増加していることから今後注意深く観察する必要がある。

次いでわが国における一般健常者、透析患者、腎移植患者の HHV-8 抗体陽性率を検討した。HHV-8 感染の同定については現在ウィルス分離法は開発されていないので、ウィルス DNA を PCR 法で検出するか、HHV-8 持続感染細胞である PEL 細胞株を抗原とした蛍光抗体法やウエスタンブロット法により血清抗体を検索する方法しかない。primary effusion lymphoma (PEL) 細胞株は BCBL-1 ほか数種の細胞株が知られているが、わが国のエイズ PEL 患者から樹立された TY-1 細胞株も同様の性状を示すことが明らかにされ、血清抗体の測定に用いられてきた。エイズ関連カポジ肉腫患者の血清は、持続潜伏感染状態では細胞の核内に LANA 抗原が検出され、ホルボールエステルである TPA を培養液に添加することにより 10% 程度の細胞でウィルスが増殖する結果細胞質内にもウィルス抗原が検出できる。さらに最近では組換えウィルス抗原 (ORF65 や ORF-K8.1) ないし KS-1 細胞株由来のウィルスが可溶化した抗原を用いた ELISA 法が開発され、検出率の向上や血清疫学の研究に用いられている。分担研究者である佐多は、従来 HHV-8 抗体のアッセイ系として用いられていた LANA 抗原による蛍光抗体法よりさらに感度の高い複数の組換え抗原を用いた ELISA 法を確立し、今回は本法により血清中の HHV-8 抗体を検討した。

一般健常者の HHV-8 抗体陽性率は 1.4% であり、男性では 1.8%、女性では 1.0% であった。一般健常者の HHV-8 抗体陽性率は国、地域、検査法によって異なるが、わが国においては比較的低いと考えられる。腎移植患者の HHV-8 抗体陽性率は 2% であり、維持透析患者では 2.8% であった。一般健常者、腎移植患者および維持透析患者間において HHV-8 抗体陽性率については統計学的有意差は認められなかった。腎移植患者、維持透析患者は輸血を受ける機会が比較的多く、HBs 抗原および HCV 抗体陽性率は一般健常者のそれと比較して著明に高い。腎移植患者、維持透析患者において何故に HHV-8 抗体陽性率が高くないかということについて今後検討する必要がある。しかし先に述べたように近年 T 細胞系をより選択的かつ強力に

抑制する免疫抑制剤が導入され、また維持透析患者においては T 細胞機能が低下していることと合わせ考えれば、今後注意深い追跡調査が必要と考えられる。

E. 結論

1. 腎移植後のカポジ肉腫の発生について全国調査を行ったが、1964 年以来実施された生体腎移植 8,380 例、死体腎移植 3,188 例、総計 11,568 の内カポジ肉腫の発症例は認められなかった。
2. 血清銀行に保存された一般健常者血清 1,004 検体のうち、14 検体が HHV-8 抗体陽性 (1.4%) となり、男性では 510 例中 9 例 (1.8%) 女性では 494 例中 5 例 (1.0%) が陽性であった。
3. 腎移植患者の HHV-8 抗体陽性率については、50 例中 1 例 (2%) であった。
4. 透析患者の HHV-8 抗体陽性率については、72 例中 2 例 (2.8%) が ELISA 陽性であった。TY-1 細胞を抗原として用いた蛍光抗体法では核および細胞質内に顆粒状の陽性所見が得られた。
5. 腎移植患者、維持透析患者および血清銀行保存の一般健常者血清間において、HHV-8 抗体陽性率に統計学的に有意な差は認められなかった。

F. 研究発表

1. 寺岡 慧、高橋公太、東間 紘、他：臓器移植と感染症。総合臨床 42: 2042, 1993
2. 寺岡 慧、中島一朗、東間 紘、他：B 型肝炎ウィルス感染の腎移植患者の予後におよぼす影響。第 10 回臨床移植免疫研究会記録。1998 年 3 月
3. 寺岡 慧、淵之上昌平、太田和夫、他：肝移植における免疫抑制法の実際。外科 53: 261, 1991
4. Teraoka S, Mishiro S, Ebihara K, et al: Effect of cyclosporine on proliferation of non-A, non-B hepatitis virus. Transplant Proc 20: 868, 1988
5. 猪股裕紀洋、田中紘一、寺岡 慧、他：サイトメガロウイルス (CMV) 抗原血症を指標とした生体部分肝移植後の CMV 感染症の早期発見とモニタリング。今日の移植 7: 481, 1994

研究課題 移植患者における HHV-8 感染のリスク評価に関する研究
2. 血清 HHV8 検査法の開発と日本人における HHV8 の血清疫学

分担研究者 佐多徹太郎 国立感染症研究所エイズ研究センター第3室室長
研究協力者 片野晴隆 国立感染症研究所感染病理部
岩崎琢也 同
倉田 毅 国立感染症研究所感染症情報センター
松永泰子 同
井上 栄 同
寺岡 慧 東京女子医科大学第3外科教授

研究要旨：臓器移植に伴うウイルス感染症は、免疫抑制剤の使用による潜伏持続感染ウイルスの再燃や再活性化によることが特徴である。ヒトヘルペスウイルス 8 型 (HHV8) は 1994 年にエイズ関連カポジ肉腫 (AIDS-KS) 組織から発見された新しいヒト γ 2 ヘルペスウイルスで、腫瘍関連ウイルスと考えられている。1998 年 11 月スイスの研究グループから、このウイルスが腎臓提供者から移植患者に伝播しカポジ肉腫を発生したことが報告され、血液や臓器を介するウイルス感染の可能性を示唆した。本邦における HHV8 の感染がどの程度存在するかは不明であり、血清抗体測定系は確立されていないので、遺伝子組換え法を用いたウイルス抗原の作製と、それを用いた ELISA 法の開発を行い、エイズ関連カポジ肉腫患者血清やカポジ肉腫のない HIV 感染者および一般人血清における抗体保有率の検討を行った。そして腎移植患者および透析患者の HHV8 抗体の保有状況を検討し、わが国の腎移植患者における HHV8 によるカポジ肉腫等の発生の危険性について検討することを目的とした。組換え DNA 法で GST 融合蛋白として HHV8 抗原を 15 種類作製し、蛍光抗体法で HHV8 陽性の AIDS-KS 患者血清を用いて有意な抗原を 4 種類選択した。これらを抗原とした ELISA 系を作製し、種々の血清で検討した結果、HHV8 感染関連疾患では、KS 患者ではほぼ 100%、多巣性キャスルマン病 (MCD) では 30%、男性同性愛 HHV 感染者では 63.6% に HHV8 抗体が検出できた。これに対し、一般人血清では 1.4%、種々の疾患患者では 1.9%、透析患者では 2.8%、腎移植患者では 2% の頻度で HHV8 抗体陽性であった。陽性検体が少ないが、高齢者に多く、逆に IgM 抗体は若者に多かった。今回の腎移植患者や透析患者での HHV8 抗体保有率は、わが国の一般人における抗体保有率と有意な差はなかった。もともと日本人には HHV8 の感染者が多くはないこともあり、また腎移植の際に使用する免疫抑制剤が異なる可能性も考えられる。しかしながら、検討対象例はいまだ少ないので、今後の検討を続けることや、陽性者の donor についての検討や follow-up も必要と考えられる。

A. 研究目的

臓器移植に伴うウイルス感染症は、免疫抑制剤の使用による潜伏持続感染ウイルスの再燃や再活性化によることが特徴で、拒絶反応ないしはその医療自体の成否と関連している。よく報告されるウイルスには、サイトメガルウイルスや他のヘルペス群ウイルス感染がその大部分を占めている。

ヒトヘルペスウイルス 8 型 (HHV8) は 1994 年にエイズ関連カポジ肉腫組織から発見された新しい γ 2 ヘルペスウイルスで、腫瘍関連ウイルスと考えられている。カポジ肉腫にはエイズ関連型だけでなく、地中海地方の古典型、アフリカウガンダ地域のアフリカ型、および免疫抑制剤使用による免疫不全型という 4 種のカポジ肉腫が知られ、その全ての型

のカポジ肉腫から。95%以上の頻度で HHV8 が検出された。さらに心嚢、胸腔、腹腔などの体液腔に腫瘍塊を作らず浮遊した状態で増殖する primary effusion lymphoma (PEL) という特殊な悪性リンパ腫、そして多巣性キャスルマン病 (multicentric Castleman's disease, MCD) もこの HHV8 の感染と関連して発症することが知られている。エイズ関連カポジ肉腫は、同性愛者に多く、血友病患者や静脈注射濫用者には少ないことから HIV と同様、性感染症として感染することが考えられ、一方、アフリカ型カポジ肉腫が多い地域の小児では 3 才以降に感染率が増加することから水平感染によるものと考えられる。しかし、1998 年 11 月の New England Journal of Medicine (339:1358-1363) に、スイスパーゼル大学のグループにより、このウイルスが腎臓提供者から移植患者に伝播し、カポジ肉腫を発生することが報告された。これは血液や臓器を介するウイルス感染の可能性を示唆するものであった。

現在ウイルス分離法は開発されていないので、HHV8 感染の同定にはウイルス DNA を PCR 法で検出するか、HHV8 持続感染細胞である PEL 細胞株を抗原とした蛍光抗体法やウエスタンブロット法により血清抗体を検索する方法しかない。PEL 細胞株は BCBL-1 ほか数種の細胞株が知られているが、わが国のエイズ PEL 患者から樹立された TY-1 細胞株も同様の性状を示すことが明らかにされ、血清抗体の測定に用いられてきた。エイズ関連カポジ肉腫患者の血清は、持続潜伏感染状態では細胞の核内に latent associated-nuclear antigen (LANA) 抗原が検出され、ホルポールエステルである TPA を培養液に添加することにより 10%程度の細胞でウイルスが増殖する結果細胞質内にもウイルス抗原が検出できる。さらに最近では組換えウイルス抗原 (ORF65 や ORF-K8.1) ないし KS-1 細胞株由来のウイルスが可溶化した抗原を用いた ELISA 法が開発され、検出率の向上や血清疫学の研究に用いられている。

エイズ蔓延以前、わが国ではカポジ肉腫の発生はごく稀であった。しかし本邦エイズ関連カポジ肉腫はエイズ剖検例の 20%程度と報告され、急速に増加していること、またカポジ肉腫だけでなく、リン

パ腫や multicentric Castleman 病の発生と深く関連し、さらに多発性骨髄腫ほかの疾患との関連性も指摘されたこと、さらに小児期の水平感染の伝播様式が報告されたこと、さらに本邦における HHV8 の感染がどの程度存在するかについての検討がなされていないなどから、血清抗体測定系の確立が急務である。また最近報告された ELISA 系は 170kbp という大きなヘルペスウイルスのごく一部の単一蛋白を抗原としたものであり、エイズ関連カポジ肉腫患者血清では十分かもしれないが、一般人での抗体保有率や他の疾患における抗体の検討には十分とはいえない可能性が高い。PEL 細胞株から抗原とするウイルス粒子を集めるには多大な労力を要する上、ウイルス粒子を抗原に用いた ELISA では検出感度にも問題があることから、我々は遺伝子組換え法を用いたウイルス抗原の作製と、それを用いた ELISA 法の開発を行い、エイズ関連カポジ肉腫患者血清やカポジ肉腫のない HIV 感染者および一般人血清における抗体保有率をば検討を行った。これらの結果をもとに、腎移植患者および透析患者の血清抗体の保有率について検討し、わが国の腎移植患者における HHV8 によるカポジ肉腫等の危険性の有無について検討することを目的とした。

B. 研究方法

1. 組換え抗原の作製

PEL 細胞株から培養液に TPA を添加してウイルス粒子を回収し抗原とする多大な労力を要することから、組換え DNA 法を用いてウイルス抗原を作製した。約 170kbp の DNA をもつ大きなウイルスで、80 以上の ORF が存在することから、TY-1 細胞から cDNA ライブラリーを免疫スクリーニングして得られた情報と BCBL-1 細胞から同様の方法で得られた報告をもとに、14 種類の蛋白を選択した。これらは ORF6、ORF-K2、ORF26、ORF-K8、ORF-K8.1、ORF-K10、ORF-K11、ORF59、ORF64、ORF65、ORF-K13、ORF72、ORF73、ORF-K14 で、ORF73 は組換え蛋白作製の都合上、N 末端および C 末端近傍の二種に分けて作製した。それぞれ発表されている塩基配列をもとに、PCR 法で増幅し、大腸菌

の発現ベクターである pGEXSX-2 にクローニングした。大腸菌で発現した蛋白は GST との融合蛋白であるので、glutathion-Sepharose ビーズにより精製し、SDS-PAGE でサイズを確認し、蛋白濃度を決定した。

2. 抗体測定に有用な抗原の選択

AIDS 患者でカポジ肉腫 (KS) を発生した患者血清 (AIDS-KS) のうち 4 検体、HIV 陰性の KS、伝染性単核球症および健康成人の各 1 例の血清をもちい、まず血清抗体の性状について Western Blot 法で検討した。検討を用いた血清は、TY-1 細胞および TPA で刺激した TY-1 細胞を PBS で洗浄後、スポットスライドびスマアを作製し、乾燥後アセトンで固定した細胞を抗原とした蛍光抗体法で、HHV8 に対する抗原の有無を検討した。組換え DNA 法で作製した各々の融合蛋白および TPA で 2 日間刺激した TY-1 細胞を可溶化した抗原を SDS-PAGE で展開し膜に転写した。それぞれの血清を 200 倍に希釈したのち反応し、2 次抗体としてアルカリホスファターゼ標識の抗ヒト γ -グロブリン抗体を反応させ、BCIP/NBT で発色した。これらにより、どんなウィルス抗原が検出されるかを検討した。

3. HHV8 抗体測定 ELISA 法の開発

上記の検討で得られた抗原の候補を選択し、それぞれ単一蛋白として 96 ウエルプレートに固相化し、20 検体の AIDS-KS、17 検体の HIV+/KS-、健康成人血清、サイトメガルウィルス抗体陽性血清および伝染性単核球症血清を用いて、血清抗体性状を解析した。各々 2 μ g/ml に希釈した蛋白を各ウエルに 50 μ l 加えて抗原を固相化した。ウエルの洗浄後、非特異反応を阻止する目的で GST 蛋白を産生する大腸菌の可溶化物を 500 μ g/ml の濃度で添加した血清を希釈後、反応した。洗浄後、アルカリホスファターゼ標識の抗ヒト γ -グロブリン抗体をさらに反応させ、BCIP/NBT で発色し、405nm の吸光度を測定した。

被験血清は希釈により検討した結果、100x 希釈を標準とした。Cut-off 値は健康成人血清の吸光度の SSD をとって決定した。

4. 血清

検討を用いた血清は、上記のほか、国立感染症研究所感染症情報センター内に設置されている血清銀行の 1,004 検体、および種々の疾患を有する患者血清計 527 検体を用いた。血清銀行の検体はわが国の感染症サーベイランスに使用されたもので、全国から各年齢層を含み、特に病気の無いヒトから集められたものである。また腎移植患者の血清を 50 検体、および透析患者の血清 72 検体についても同様に検討した。これらの血清検体は前述した ELISA 法でスクリーニングし、陽性検体は前述した感染細胞を用いた蛍光抗体法で再確認した。

C. 研究結果

1. 血清抗体検出に適切な HHV8 抗原の決定

AIDS-KS 患者血清は、蛍光抗体法で TY-1 細胞の核や細胞質に陽性となった。TPA で刺激した HHV8 持続潜伏感染細胞である TY-1 細胞を抗原とした Western blot 法では、AIDS-KS 患者血清は多くのサイズのバンドが検出でき、その中には報告されている 222-234kDa の LANA 抗原蛋白や ORF59 蛋白があった。健康成人血清やサイトメガルウィルス抗体陽性血清や伝染性単核球症の患者血清ではなんらバンドは認められないので、HHV8 抗原を特異的に検出していると考えられた。即ち AIDS-KS 患者血清は多くの HHV8 抗原を検出していた。15 種類の組換え GST 融合蛋白では、各 AIDS-KS 患者血清により反応する抗原蛋白はさまざまであり、ORF-K8.1、ORF59、ORF65、ORF-K13、ORF73 に他の蛋白抗原とひかかると強い反応が得られた。中でも ORF65 や ORF73 には多くの血清が反応したが、全ての AIDS-KS 患者血清に反応する抗原はなかった。上記のうち、抗原性が高いと考えたら ORF-K8.1、ORF59、ORF65、ORF73 をそれぞれ抗原として、より多くの血清を用いて ELISA で検討した。その結果を図 1 に示す。AIDS-KS 患者血清 21 検体と健康成人血清 17 検体における各抗原に対する反応性は ORF73、ORF-K8.1、ORF65、ORF59 の順で、それぞれの AIDS-KS 患者血清における検出率は 81%、52.4%、57.1%、19%であった。これら 4 種を全て

その中には lytic protein3 種、latent protein1 種を含んでいる。ヘルペス群ウイルスの抗体値はウイルス全体を用いるものや、その外皮糖蛋白を用いるものが従来使われてきた。その理由はウイルス蛋白の種類が多いため、どの蛋白がもっとも抗体検出に適しているのか不明であることに由来する。なかでもウイルスの外皮糖蛋白しその抗体誘導能が高く、また中和抗体の標的ともなっている。一方で、ヘルペス群ウイルスは初感染の後、ヒト体内の細胞に潜伏持続感染し、加齢や免疫抑制剤療法等の医原性の理由による宿主の免疫状態の低下により、再燃ないし再活性化し、再度病変を起こすという特徴を持っている。一般にウイルス感染診断に用いられている抗体は初感染時に誘導され持続している。ウイルス構成蛋白に対する IgG 抗体である。潜伏感染状態に特有なウイルス抗原が発現するのは、EBV の LMP-1 や EBNA-2 抗体程度で、他のヘルペスウイルスでは不明である。mRNA としては、単純ヘルペスウイルスの LATs やサイトメガルウイルスの antisenseI_E や EBV の EBER-1,2 が知られている。今回の対象である HHV8 は、その潜伏持続感染状態の PEL 細胞株には、AIDS-KS 患者血清を反応させると核内の LANA 抗原がつねに強発現しているという特徴がある。従って、ウイルス抗体の検出には、ウイルス増殖時に発現する lytic protein (おもにウイルス構成蛋白からなる) と LANA 抗原のような latent protein の両者を抗原とすることが必須と考えられる。現在までに報告されている有用な抗原蛋白としては、ORF65、ORF-K8.1、ORF59 蛋白であり、何れにも lytic protein で、各々 AIDS-KS 患者の血清診断に有用とされている。我々の検討結果でも確かに抗原性高いと考えられたが、大きなヘルペスウイルスの抗体検出に用いる抗原系が一種の蛋白からなるというのは、やはり不十分と言わざるを得ない。一方、KS 患者血清抗体の蛍光抗体法による検出には PEL 細胞株の LANA 抗原が診断に用いられているが、これを抗原とした ELISA 系は報告されていない。理由は不明であるが、LANA 抗原をコードする ORF73 のアミノ酸配列はその中央部に疎水性のアミノ酸配列が存在し、組換え DNA 法では作製が困難であるの

かもしれない。実際、我々も最初は ORF73 全体 (3,489 nt) ないし比較的長い一部を大腸菌で発現しようとしたが、不成功に終わった。今回は N 末端および C 末端のより短い 257 ないし 208 残基からなる融合蛋白の作製に成功し、抗体検出に有用であることが明らかとなった。lytic protein3 種 (ORF-K8.1、ORF59、ORF65)、latent protein (ORF73 の二種) を抗原として用いた ELISA 法は、AIDS-KS 患者や HIV 陰性の KS 患者血清ではほぼ 100% に HHV8 特異抗体を検出し、さらに HHV8 関連疾患でも高率に抗体を検出できた。因みに現在市販されている advanced Biotechnology 社の HHV8 抗体検出キットの検出率について、腎移植患者や透析患者血清系 122 検体で検討した結果、透析患者の 1 例のみ陽性で、ほかの 2 例は陰性であった。我々の ELISA 系の方が検出感度は高いという結果となり、前述した戦略が正しいことが証明された。日本人のカポジ肉腫の発生はごく稀であり、多くの皮膚科医や病理医は経験がない。わが国に AIDS が蔓延してきた結果、AIDS 剖検例の約 20% に KS が合併することが明かとなった。たしかに HIV 感染の危険因子である男性同性愛者の血清には HHV8 抗体の陽性頻度が高かったが、血友病患者血清はほとんど陰性であった。HIV 感染者以外では、MCD で 30% と高率であったが、一般人では 1.4% とかなり低い結果となった。数は少ないが、陽性者の年齢層として高齢者に多く、IgM 抗体保持者には若者層が目立った。とすれば、HIV 感染のような性感染症がその感染様式として考えやすいが、小児の抗体陽性者の存在を考えると水平感染や垂直感染の存在も否定できない。一般人の抗体保有率について見方を変えると、HIV 感染者以外の本邦カポジ肉腫の発生率は、抗体陽性者よりもはるかにすくないと考えられる。また最近 HIV 非感染者で免疫抑制剤使用歴のある高齢者にカポジ肉腫発生例を経験したことから、カポジ肉腫の発生には HHV8 感染のみならず、宿主の免疫不全や hCG などのホルモンの分泌といった他の因子が強く関連していると考えられる。

臓器移植患者におけるカポジ肉腫の発生は 0.2-5.7% と報告され、中でも腎移植例に多く、骨髄移

混合して抗原に用いた場合、全例の血清と反応し、より高感度に HHV8 抗体を検出できることが判明した。抗原を混合しても、非特異反応と考えられる血清検体はなかった。

2. 血清銀行における一般人の HHV8 抗体保有率

上記4種の抗原を固相化した ELISA 系を作製し、血清銀行由来の血清 1,004 検体について HHV8 抗体を測定した。Cut-off 値は前述したように決定し、またプレート間の測定誤差を防ぐ目的で、常に同じ検体を2個同時に測定し、また同じ陽性血清を置き、陰性対照の吸光度との差を勘案し補正值を決定した。そして検体の吸光度と陰性血清の吸光度の差をこの補正值を用いて計算し直し、cut-off 値と比較して判定した。また陽性血清は TY-1 細胞を用いて蛍光抗体法で確認した。その結果 1,004 検体のうち、14 検体が陽性 (1.4%) となり、男性では 510 例中 9 例 (1.8%) 女性では 494 例中 5 例 (1.0%) が陽性であった。本邦の地域別頻度や年齢分布はその陽性検体数が少ないこともあって結論は不明である。HHV8 陽性検体の IgM 抗体の検出を行ったところ、5 例 (35.7%) に陽性で、何れにも 30 才以下の比較的若い年齢層に属していた。

3. HHV8 感染と関連する疾患患者血清での抗体検出率

現在まで、HHV8 は AIDS および HIV 陰性 KS 患者 (HIV-/KS+)、AIDS と関連する Primary effusion lymphoma (AIDS-PEL)、および multicentric Castlemans disease (MCD) と発症に関連していると報告されている。AIDS-KS 患者血清 24 例、AIDS-PEL 患者血清 1 例、HIV-/KS+患者血清 2 例、KS のない HIV 感染者 (HIV+ / KS-) 血清 44 例について、同様の ELISA 法で HHV8 抗体の有無とその検出頻度を検討した。その結果、AIDS-KS では 24/25 (96%)、AIDS-PEL では 1/1 (100%)、HIV- / KS+では 2/2 (100%)、MCD では 3/10 (30%)、HIV+ / KS-では 24/44 (63.6%) で陽性となった。HIV+ / KS-患者血清は HIV 感染の危険因子として男性同性愛者が多く含まれている。因みに血友病患者血清ではほとんど陰性であった。

4. 種々の疾患患者における HHV8 抗体保有率

種々の患者血清 527 検体のうち 10 検体 (1.89%) に HHV8 抗体陽性検体があった。内訳は様々なウイルス感染症 206 検体、血液疾患 52 例、脳神経疾患 71 検体、悪性疾患 116 例、ほか 82 例で、各疾患群のうち、それぞれの疾患での頻度は0ないし13.8% に陽性となった。HHV8 陽性血清は、水痘帯状疱疹患者、アルツハイマー病、脳梗塞、胃癌、肺癌、前立腺癌、インシュリン依存性糖尿病患者に見られたが、各々症例数が少ないこともあり、各疾患と HHV8 感染との関連を示唆するものではなかった。ただこれらの患者は比較的年齢層が高かった。

5. 腎移植患者および透析患者における HHV8 抗体保有率

腎移植患者 50 例および透析患者 72 例の血清について同様に検討した。腎移植患者 72 例の血清について同様に検討した。腎移植患者では 1 例 (2%)、透析患者では 2 例 (2.8%) が ELISA 陽性であった。TY-1 細胞を抗原として用いた蛍光抗体法では核および細胞質内に顆粒状の陽性所見が得られた。これらの頻度を血清銀行の血清での頻度と比較すると統計学に有意な差は得られなかった。

D. 考察

組換え DNA 法で GST 融合蛋白として HHV8 抗原を 15 種類作製し、蛍光抗体法陽性の AIDS-KS 患者血清を用いて有意な抗原を 4 種類選択した。これらを抗原とした ELISA 系を作製し、種々の血清で検討した結果、HHV8 感染関連疾患では、KS 患者ではほぼ 100%、MCD では 30%、男性同性愛 HIV 感染者では 63.6% に HHV8 抗体が検出できた。これに対し、一般人血清では 1.4%、種々の疾患患者では 1.9%、透析患者では 2.8%、腎移植患者では 2% の頻度で HHV8 抗体陽性であった。陽性検体が少ないためその特徴として結論を出すには十分ではないが、各疾患との関連は不明で、年齢層では高齢者に多く、逆に IgM 抗体は若者に多かった。

今回作製した ELISA 法は、組換え DNA 法による部分蛋白 4 種からなるウイルス抗原を用いたもので、

植例では少ない。また免疫抑制剤の種類によってもその発生率に差があるとされている。米穀シンシナチの Penn の報告 (Transplantation 1995, 60 : 1485-1491) がもっとも症例数の大きなもので、8,191 例の臓器移植患者に発生した 8,724 の悪性腫瘍中、KS は 5.7%であったという。疫学的には通常の発生率に比べ、臓器移植患者では 400-500 倍も高いとされている。スイスの Regamey の報告 (N Engl J Med 1998, 339 : 1358-1363) では 220 例の腎移植患者のうち、移植前の HHV8 抗体陽性率 6.4%が移植後 1 年で 17.7%に増加し、25 例が 1 年以内に抗体陽性化し、うち 2 例に移植後 26 ヶ月以内にカポジ肉腫が発生した。HHV8 に対する IgM 抗体は移植後 3 ヶ月で出現下。このことは性感染や水平感染だけでなく、移植臓器により HHV8 が感染し、カポジ肉腫の発生に至ったことを示唆している。米国やスイスで腎移植を受けた患者はアラブ人、黒人、イタリア人、ユダヤ人やギリシャ人であり、もともと HHV8 抗体保有率の高いと考えられる人達である。また約半数は完全緩解し、免疫抑制剤の中止で腫瘍が消失するのが特徴とされる。今回の腎移植患者や透析患者での HHV8 抗体保有率の検討では、検討数が少ないとはいえ、わが国の一般人における抗体保有率と有意差は得られなかった。もともと日本人には HHV8 の感染者が多くはないこともあり、また腎移植の際に使用する免疫抑制剤が異なる可能性も考えられる。然し乍ら、検討対象例は未だ少ないので、今後の検討を続けることや、陽性者の donor についての検討や follow-up も必要と考えられる。

E. 結論

今回検討した腎移植患者 50 例中 1 例 (2%)、透析患者 72 例中 2 例 (2.8%) に HHV8 抗体が陽性であった。一般人血清では 1.4%、種々の疾患患者では 1.9%であり、腎移植患者には有意な差をもって HHV8 抗体保持者が多いとはいけなかった。

F. 研究発表

a) 論文発表

1. Brandful JAM, Ampofo WK, Janssens W, Adu-Sarkodie Y, Apeagyei F, Anyomi F, Aidoo S, Yamamoto N, Ishikawa K, Sata T, Kurata T.: Genetic and phylogenetic analysis of HIV-1 strains from southern Ghana. AIDS Res Human Retrovirol 14:815-929,1998
2. Yasuda S, Iwasaki M, Oka S, Naganawa S, Nakasone T, Honda M, Sata T, Kojima A, Matsuda S, Takemori T, Tsunetsugu-Yokota T.: Detection of HIV-Gag p24-specific antibodies in sera of infants born to HIV-1-infected mothers. Microbiol Immunol 41:305-311,1998.
3. Mitsuishi T, Sata T, Iwasaki T, Matsukura T, Manaka I, Nogita T, Ohara K, Kawashima M.: The detection of human papillomavirus 16 DNA in erythroplasia of queyrat invading the urethra. Br J Dermatol 138: 188-189,1998.
4. Requena L, Sarasa JL, Terai M, Sata T, Matsukura T: Lifelong severe verrucosis associated with human papillomavirus type 2. Br J Dermatol 139: 1081-1086, 1998.
5. 佐多徹太郎: 新しい腫瘍ウイルス HHV8。医学のあゆみ。184 ; 138-139, 1998.
6. 佐多徹太郎: カポジ肉腫と HHV8。皮膚科診療プラクティス。本田まり子編。文光堂。1998,pp205-207.
7. 佐多徹太郎: HIV 感染者にみられる悪性腫瘍。化学療法の領域 14 ; 2163-2169, 1998.
8. Katano H, Sata T.: An attractive relation of HHV-8 with multicentric Castleman's disease. Internal Med 1999 in press.
9. Katano H, Sata T, Nakamura T, Suda R, Tachikawa N, Nishizumi H, Sakurada S, Hayashi Y, Koike M, Iwamoto A, Kurata T, Mori S.: Expression and antigenicity of human herpesvirus 8 encoded ORF59 protein in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. J Med Virol 1999 in press.
10. Katano H, Sato Y, Kurata T, Mori S, Sata T.: High expression of HHV-8-encoded ORF73 protein in spindle-shaped tumor cells of Kaposi's sarcoma. Am J Pathol 1999, in press

1 1. Terai M, Sata T, Matsukura T, Takagi M.: Human Papillomavirus (HPV) in papilloma, leukoplakia and squamous cell carcinoma of the oral cavity. Oral Med Pathol 1999. In press.

1 2. Kumasaka T, Sata T, Iwasaki T, Suda K.: Human Herpesvirus 8 and plasma cell granuloma of the lung. J Med Virol 1999 submitted.

b) 学会発表

1. 桶井史典、原 弘之、藤塚章子、野口義久、本多章乃、落合豊子、森嶋隆文、柴田明彦、佐多徹太郎：AIDS 関連 Kaposi 肉腫-HHV8 の検出 (PCR 法) と細胞増殖能の検討。日本皮膚科学会東京地方会。1998 年 1 月、東京。

2. 熊坂利夫、佐多徹太郎、岩崎琢也、植草利公、須田耕一、倉田 毅：膠原病肺における KSHV (HHV8) の検出。第 87 回日本病理学会総会 1998 年。1998 年 5 月、大阪。

3. 桶井史典、原 弘之、藤塚章子、野口義久、本多章乃、落合豊子、森嶋隆文、柴田明彦、佐多徹太郎：AIDS 関連 Kaposi 肉腫-HHV8 の検出。日本皮膚科学会総会。1998 年 5 月、大阪。

4. 藤塚章子、桶井史典、原 弘之、野口義久、本多章乃、落合豊子、森嶋隆文、柴田明彦、佐多徹太郎：電子線照射が奏功した AIDS 関連 Kaposi 肉腫。皮膚悪性腫瘍学会。1998 年 5 月。

5. 柏瀬光寿、山内康行、箕田 宏、臼井正彦、吉田信一、服部雅彦、福武勝幸、佐藤由子、岩崎琢也、佐多徹太郎、倉田 毅：サイトメガルウイルス網膜炎に続発した PORN 様単純ヘルペスウイルス 1 型 喪膜炎を呈した AIDS 患者の 1 例。眼感染症学会。1998 年 6 月、京都。

6. 佐多徹太郎：ヒトヘルペスウイルス 8 型と関連病変。日本ウイルス学会総会シンポジウム。1998 年 10 月、東京。

7. 寺井政徳、高木 実、佐多徹太郎：正常口腔膜におけるヒトパピローマウイルス (HPV) 感染について。第 57 回日本癌学会総会。1998 年 10 月、横浜。

8. 佐多徹太郎：HPV ないし HHV8 と皮膚病変。第 50 回日本皮膚科学会西部支部総会・学術大会。1998 年 11 月、米子。

9. 片野晴隆、倉田 毅、佐多徹太郎、森 茂郎：AIDS 合併カポジ肉腫における HHV8ORF59 の解析。第 12 回日本エイズ学会総会。1998 年 12 月、東京。

研究課題 移植患者における HHV-8 感染のリスク評価に関する研究

3. 我が国の腎移植患者におけるカポジ肉腫の発生に関する実態調査

分担研究者 林 浩 日本臓器移植ネットワーク専務理事
森 達郎 同 常勤理事

研究者協力者 寺岡 慧 東京女子医科大学腎臓病総合医療センター教授

近年、臓器移植後におけるカポジ肉腫の発生が注目され、さらに最近カポジ肉腫の発生に HHV-8 感染が関与していることが解明された。また 1998 年腎移植後カポジ肉腫が発生した症例において、遺伝子解析によりカポジ肉腫の発生がドナーからの HHV-8 伝播によるものであることが報告された。腎移植後のカポジ肉腫の発生はドナーからの HHV-8 伝播による発生、HHV-8 持続感染透析患者における腎移植後の免疫抑制による発生の 2 大経路が考えられ、本研究においては、わが国における腎移植後のカポジ肉腫発生例についてアンケート調査により検討した。わが国においては 1964 年以来全国 260 施設（臓器移植ネットワーク登録施設 173 施設）において総計 11,568 例（うち生体腎移植 8,380 例、死体腎移植 3,188 例）が実施され、その全施設にアンケート調査票を送付し、そのうち 172 施設（登録施設 145 施設）より回答を得た（回収率 全施設 66.1%、登録施設 84.3%）、本アンケート調査における検討では、わが国においては腎移植後のカポジ肉腫の発生例は認められなかった。

A. 研究目的

臓器移植後におけるカポジ肉腫発生頻度は、肝移植で 1.24%、心移植で 0.41%、腎移植で 0.45%とされている。カポジ肉腫は HHV-8 感染に免疫不全、あるいは免疫能低下が伴うと発症するとされている。腎移植におけるカポジ肉腫発生については、透析中に HHV-8 に感染し腎移植後に発生する場合と、腎移植時に移植腎を介して感染しその後に発症する場合の 2 大経路が考えられる。事実 1998 年腎移植後カポジ肉腫が発生した症例において、遺伝子解析によりカポジ肉腫の発生がドナーからの HHV-8 伝播によるものであることが報告されている。腎移植により腎提供者から HHV-8 が伝播しカポジ肉腫が発生する可能性が存在するのであればドナー適応基準の再検討が必要となり、HHV-8 抗体陽性維持透析患者において腎移植後の免疫抑制によりカポジ肉腫が発生するのであれば今後その対策が急務である。本研究においては、わが国における腎移植後のカポジ肉腫発生例についてアンケート調査により検討した。

B. 研究方法

わが国における全腎移植患者においてカポジ肉腫発症の有無を移植施設へのアンケート調査により調査した。調査内容は当該施設における腎移植症例数（生体腎移植、死体腎移植）、腎移植後カポジ肉腫発症の有無、発症例が存在する場合は年齢、性別、生体腎あるいは死体腎の別、移植後発症までの期間、発症部位、免疫抑制剤、拒絶反応の有無および回数、転帰、治療内容、免疫抑制剤の減量ないし変更の有無、抗ウイルス剤の使用の有無およびその種類、HHV-8 抗体、EBV 抗体、HIV 抗体の検査の有無とその結果等とした（表 1）。

調査票を全国腎移植施設 260 施設（内ネットワーク登録施設 173 施設）に送付し、回収した調査票を集計しその結果について検討した。

C. 研究結果

1. 全国 260 施設（登録施設 173 施設）の内 172 施設（登録施設 145 施設）より調査結果を回収した（回収率 66.1%、登録施設 84.3%）。1964 年以

来実施された腎移植数は生体腎移植 8,380 例、死体腎移植 3,188 例、総計 11,568 例であった。この内カポジ肉腫の発症例は認められなかった。

D. 考察

移植患者の悪性腫瘍の国際統計 (CTTR) によると臓器移植後におけるカポジ肉腫発生頻度は一般健常者のそれと比較して高く、腎移植患者では健常対照者の 400~500 倍とされている。現在までに CTTR に 356 例の臓器移植後のカポジ肉腫発症例が報告されているが、その平均年齢は 43 歳で、男女比は 3:1 と男性に多く発症するとされている。小児移植患者における発症は少なく 3%とされている。CTTR によればカポジ肉腫は主として腎移植患者に発症し、腎移植以外の臓器移植例では少なく、骨髄移植では稀とされている。移植からカポジ肉腫発症までの期間は平均 21 ヶ月 (1~225.5 ヶ月) とされ、その 46%は移植後 1 年以内に発症する。イタリアにおける腎移植例では 1.6%に、サウジアラビアにおける腎移植例では 4.7~5.3%に、イスラエルにおける腎移植例では 2.4%にカポジ肉腫が発症したと報告されている。フランスの統計では全移植患者の 0.52%にカポジ肉腫が発症し、肝移植で 1.24%、心移植で 0.41%、腎移植で 0.45%とされている。このように地域によってその発生率は異なり、サウジアラビアで最も発生率は高く (移植後の悪性腫瘍の 76~87.5%)、アラブ諸国、黒人、イタリア、ユダヤ系等に比較的多く認められる。またシクロスポリンを用いた患者に相対的に多く発症し、シクロスポリン非使用例では相対的に発症頻度は少ない。

近年カポジ肉腫の発症に HHV-8 感染が関与していることが解明されたが、HHV-8 感染者にすべてカポジ肉腫が発症するわけではなく、HHV-8 感染に免疫不全、あるいは免疫能低下が伴うと発症すると考えられている。したがって腎移植におけるカポジ肉腫発症については、透析中に HHV-8 に感染し腎移植後に免疫抑制によって発生する場合と、腎移植時に移植腎を介して感染しその後に発症する場合が考えられる。1998 年に HHV-8 が腎臓提

供者から移植患者に伝播しカポジ肉腫を発生したことが報告された。さらに透析患者においては免疫能、とくに細胞性免疫が低下しているため、透析中あるいは透析導入前に HHV-8 に感染し、透析中にカポジ肉腫が subclinical に発生し、移植後顕在化する可能性もありうると考えられる。

したがってわが国における腎移植後のカポジ肉腫発症を検討する場合、まず透析患者の HHV-8 抗体陽性率および腎移植患者の HHV-8 抗体陽性率を検討し、次いで潜在的腎提供者としての一般健常者の HHV-8 抗体陽性率を検討する必要がある。

本研究においては、まずわが国において実施された腎移植症後のカポジ肉腫の発症について調査したが、1964 年以来実施された生体腎移植 8,380 例、死体腎移植 3,188 例、総計 11,568 例の腎移植症例において、カポジ肉腫の発症は認められなかった。

カポジ肉腫は CyA 使用例に比較的多く発生するとされているが、わが国においては CyA の多施設共同臨床試験が 1983 年より開始され、1986 年より保険適用となりほとんどの腎移植症例に使用されている。CyA、tacrolimus は T 細胞系をより選択的にかつ強力に抑制するとされ、これらの免疫抑制剤の導入以来腎移植後発生する感染症の起原菌スペクトルが変化し、ウイルス感染の発生率が相対的に増加していることから今後注意深く観察する必要がある。

E. 結論

腎移植後のカポジ肉腫の発生について全国調査を行ったが、1964 年以来実施された生体腎移植 8,380 例、死体腎移植 3,188 例、総計 11,568 の内カポジ肉腫の発症例は認められなかった。

F. 研究発表

1. 寺岡 慧、高橋公太、東間 紘、他：臓器移植と感染症。総合臨床 42: 2042, 1993
2. 寺岡 慧、中島一朗、東間 紘、他：B 型肝炎ウイルス感染の腎移植患者の予後におよぼす影響。第 10 回臨床移植免疫研究会記録。1998 年 3 月

3. 寺岡 慧、淵之上昌平、太田和夫、他：肝移植における免疫抑制法の実際。外科 53: 261, 1991

4. Teraoka S, Mishiro S, Ebihara K, et al: Effect of cyclosporine on proliferation of non-A, non-B hepatitis virus. Transplant Proc 20: 868, 1988

5. 猪股裕紀洋、田中紘一、寺岡 慧、他：サイトメガロウイルス (CMV) 抗原血症を指標とした生体部分肝移植後の CMV 感染症の早期発見とモニタリング。今日の移植 7: 481, 1994

表 1. 腎移植直後カポジ肉腫発生に関するアンケート調査

1. 貴施設において腎移植を最初に実施されたのはいつでしょうか？
昭和・平成____年
2. 貴施設において実施された腎移植の総数をお知らせ下さい。
生体腎移植____例、死体腎移植____例
3. 貴施設において実施あるいは管理されている腎移植患者にカポジ肉腫の発生例がありますか？ある場合にはその症例数をお知らせ下さい。
 有る (____例)、 無し
4. 3. の問いに有るとお答え頂いた方のみ下記の問いにお答え下さい。複数例有る場合にはお手数ですが調査用紙をコピーしてご記入下さい。

症例No.____ 男性 女性 生体腎 死体腎、原疾患_____

生年月日 昭和・平成 年 月 日、移植年月日 昭和・平成 年 月 日

推定発症年月 昭和・平成 年 月 日、診断年月日 昭和・平成 年 月 日

発症部位 皮膚 (四肢、 軀幹)、消化管、肺、リンパ節、その他 ()

免疫抑制剤 導入 CyA、FK506、steroid、AZ、MZ、OKT3、ALG、その他 ()
維持 CyA、FK506、steroid、AZ、MZ、OKT3、ALG、その他 ()

拒絶反応 有 (____回)、 無、治療 steroid pulse、OKT3、ALG、その他 ()

治療効果 寛解、 拒絶、移植腎の転帰 機能、 喪失(原因_____)

カポジ肉腫に対する治療

制癌剤 adriamycin、bleomycin、vinblastine、etoposide、mitoxantrone、その他 ()

抗ウイルス薬 acyclovir、gancyclovir、foscarnet、その他 ()

その他の薬剤 interferon α 、human chorionic gonadotropin、その他 ()

放射線照射 有 (____Gy)、 無、その他の治療 ()

免疫抑制薬 減量 (CyA、 FK506)、 中止 (CyA、 FK506)

他の悪性腫瘍の合併 有 (疾患名_____)、 無

転帰 寛解 (再発 有、 無)、 死亡 (死因_____)

HHV-8抗体 陽性、 陰性 未検、検査法_____

HIV抗体 陽性、 陰性 未検、検査法_____

EBV VCA IgG 陽性、 陰性 未検、EBV VCA IgM 陽性 陰性 未検

EBNA 陽性 陰性 未検