

表2 医療機関における業務継続計画（BCP）策定の要点

1. 事業継続計画（BCP）を作成する
2. 患者急増に備えて職員に事業計画を周知する
3. 職員の欠勤が増えた場合の対応を決めておく
4. 症状が発現した職員は出勤させない
5. 患者の急増にどう対処するかを計画する
6. 新型インフルエンザ H1N1 の患者を診療室でどのように診療するかを検討する
7. 職員の感染防止策を図る
8. 職員に無償で（医療機関の負担で）季節性インフルエンザのワクチンを接種する
9. 地域の新型インフルエンザ対応計画を理解しておく
10. 準備は速やかに開始し、地域の最新情報を入力する

度の管理は必要であろう。しかし、高湿度にすると気中のウイルスが減って感染防止効果があるとする疫学報告はなく、湿度とウイルスの生存時間との関連を示唆する実験的報告があるのみである。高湿度にすることで環境表面が湿って間接触感染のリスクが増し、暖房によりカビが発生するなど衛生的ではない。快適な湿度を保つというのが適切な範囲であろう。

4. 職場の感染対策

職場において行うべき感染対策は前述した飛沫感染対策と間接触感染対策が基本であるが、それに加えて発症者とその接触者の把握と、スタッフが休んだ場合にも業務を遂行できるようにするための業務継続計画（business continuity plan：BCP）の策定が重要である。

1) 発症者・接触者の把握と対策

職場の中で感染者が発生した場合は、その情報を収集し一元的に把握する仕組みが重要である。インフルエンザは症状発現の1日前から気道分泌物に病原体が存在するとされているので、会話などによって伝播している可能性がある。感染者が発生した場合、その濃厚接触者（長い間会話をしたり議論したなど）に対して、発症の可能性のある接触後3～4日くらいまではマスクを着用してもらったり、出勤前に体温測定するなどの健康チェックを厳重に行ってもらうことで、その次への伝播を防ぐことができる。これは、家族が発症したスタッフについても同じ対策が有効と考えられる。このような濃厚接触者対策を行うことで、職場での大きな流行を未然に防ぐことができる。

2) BCP の策定

インフルエンザの感染者が多く発生した場合、スタッフの4割が休む事態が起こりうると言われている。このような状態でいかに業務を維持するかについて、あらかじめ検討しておく必要がある。特に特定の個人がいなければできないような中核業務があると、そのスタッフが休むことで業務が継続できなくなる。このような中核業務は、複数のスタッフが代行可能なようにトレーニングを行っておく必要がある。またスタッフの数が減った状態で、どの業務が重要で、どの業務は休止ないし後回しにするかという点も検討しておく必要がある。米国疾病対策センター（CDC）が医療機関でのBCP策定で検討すべき10項目を挙げているので、表2に示した。

Infection Control at Home and Workplace

Akira Yasuoka

Infection Control and Education Center, Nagasaki University Hospital

特集 ニューモシスチス肺炎 update

ニューモシスチス肺炎の診断

安岡 彰*

Summary

ニューモシスチス肺炎は発熱、乾性咳嗽、息切れ/呼吸困難が主症状である。画像所見ではびまん性のすりガラス状陰影であるが、結節影、線状網状影なども見られ、気胸も合併しやすい。血液検査所見では低酸素血症、LDH、KL-6、SP-A/SP-Dの上昇が見られる。特異性の高い検査として β -D-glucanがある。確定診断は呼吸器検体から*P. jirovecii*の虫体を顕微鏡的に確認するか、遺伝子検査で確定する。

Key words ▶ すりガラス陰影、気胸、1-3- β -D-グルカン、グロコット染色、ディフクイック染色/ground glass opacity, pneumothorax, β -D-glucan, Grocott's stain, Diff-Quik

ニューモシスチス肺炎診断の発見パターン

ニューモシスチス肺炎は免疫不全を背景に発症する亜急性肺炎であり、発見されるパターンには次の二つがある。

1 免疫不全があり、本症を疑う場合

HIV感染症やリンパ腫、副腎皮質ステロイドホルモンの中・長期投与など細胞性免疫が低下する背景が判明しており、発熱や呼吸器症状・所見がある場合は、比較的本症を想起することが容易である。

2 市中肺炎として来院し、治療に抵抗性の場合

基礎疾患に関する情報がないまま市中肺炎の治療を開始し、一般抗菌薬では改善しないために本症が疑われる場合は、本症を想起するのが難しく、有効な治療が開始されるまでの期間が長くなる傾向がある。急性間質性肺炎との診断や、呼吸不全の救命の目的で大量の副腎皮質ステロイドホルモンが投与される場合が少なくなく、予後悪化の因子となっている。

ニューモシスチス肺炎の診断ではこのような診断の遅れや、結果的に不適切な医療介入となるのをどのように防ぐかが課題となる。

Diagnosis of Pneumocystis Pneumonia

Akira YASUOKA*

* Nagasaki University Hospital, Infection Control and Education Center (NICE), Nagasaki

* 長崎大学病院感染制御教育センター (〒852-8501 長崎県長崎市坂本 1-7-1)

表 1 ニューモシスチス肺炎を発症する基礎疾患/背景

- ・ HIV 感染者（末梢血 CD4 < 200/μl）
- ・ 副腎皮質ステロイドホルモン中等量以上の持続投与（プレドニゾンで 16~20 mg/日を 4~8 週以上）
- ・ 免疫抑制薬を継続する場合（移植後、慢性関節リウマチなど）
- ・ 免疫抑制機能の生物学的製剤治療（抗 TNF-αモノクローナル抗体、抗 CD3 抗体など）
- ・ リンパ性白血病/成人 T 細胞白血病/悪性リンパ腫
- ・ 抗癌薬治療などにより持続的な骨髄抑制が見られる場合

表 2 HIV 感染者と非感染者での病態の違い

	HIV	非 HIV
進行	比較的緩徐	急速
発見時の重症度	中等症までが多い	重症例が多い
炎症所見（CRP 値など）	比較的軽微（CRP < 10 mg/dl）	軽~中等度
β-D-glucan 上昇	高度	軽~中等度
肺内 <i>P. jirovecii</i> 量	多い	少ない
治療成績	比較的良好（CFR < 5%）	悪い

臨床背景

乳幼児で上気道感染症を起こす可能性を除くと、ニューモシスチス肺炎は免疫不全状態を背景として発症する。この一覧を表 1 に示した。このような背景の患者が発熱、呼吸困難、肺炎像を呈した場合には本症を鑑別する必要がある。

本症の発症予防には ST 合剤の予防的投与が有効であるが、投与期間が長期になる場合は薬剤耐性を生じて発症する場合がある。また、ペンタミジンの吸入や点滴による予防は失敗する可能性がある。

臨床像

初発症状は多くの場合発熱である。初期は高熱とならないことも多い。発症リスクとなる基礎疾患がある患者が数日以上発熱する場

合は、胸部 CT を施行するなど、早期発見に努める必要がある。

症状としては発熱、乾性咳嗽、息切れ/呼吸困難が知られている。しかし、3 つが揃う症例は必ずしも多くない。

HIV 感染症に伴うものと、薬剤や悪性腫瘍などその他の原因によるものでは臨床経過が異なることが知られている¹⁾²⁾（表 2）。従来ニューモシスチス肺炎は、リンパ系悪性腫瘍や副腎皮質ステロイドホルモンなどの免疫抑制療法中の患者に急激に発症するびまん性間質性肺炎として知られており、ステロイドホルモンの補助療法が行われる前は極めて予後が悪い疾患であった。一方、HIV 感染者では発熱の出没や体重減少の出現から数週~数カ月経過する例も少なくなく、適切な治療により救命できる割合も高い。非 HIV 感染者では HIV 感染者と比較して病状の進行速度が速いのは確かであるが、胸部単純 X 線写真でまだ所見がなくても発熱や息切れなどの症状



がみられることが多い。免疫不全の基礎疾患がある場合はこの時点で胸部 CT や β -D-glucan といった感度の高い検査を行い、早期に発見することが予後改善には重要と考えられる。

画像所見

1 胸部単純 X 線写真

びまん性に見られるすりガラス陰影 (ground-glass opacity : GGO) が特徴的である (図 1)。陰影の分布は必ずしも均等ではなく、区域毎に濃淡が見られることが多い。まれに片側のみに見られることもある。分布としては肺門側に濃く、初期は末梢側は淡いことが多い。単純 X 線所見のごく初期では陰影が明らかでなかったり、中心部血管影が不鮮明である程度の所見である時期がある。*Pneumocystis jirovecii* は肺胞内を菌体が充満することによって陰影が出現する (実質性陰影) が、初期には免疫応答が弱く液性成分の滲出が少ないため、胸部 X 線上は GGO となり、肺の基本構造が保たれる。したがって、気管支透亮像 (air-bronchogram) は認めないことが多い。病期が進行し陰影が濃密になるにつれて GGO から浸潤影となり、この時期には気管支透亮像が見られることもある。

2 胸部 HRCT

びまん性の GGO が特徴的である (図 2)。陰影の分布は均一ではなく、肺小葉単位で濃淡が見られることが多い (図 3)。これは地図状分布あるいはモザイクパターンと呼ばれている。また胸部 X 線で述べたように陰影は肺

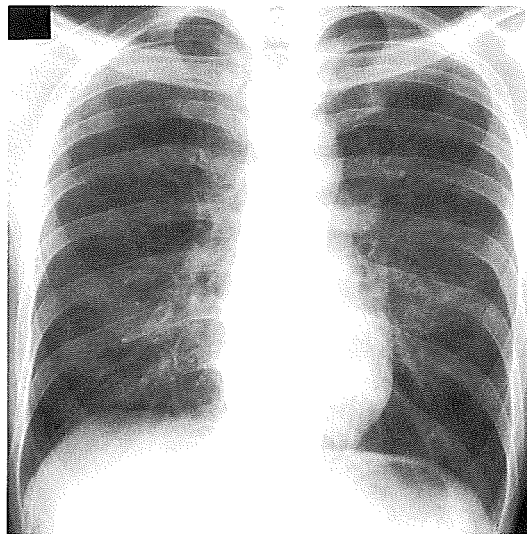


図 1 ニューモシスチス肺炎の胸部単純 X 線写真
びまん性すりガラス陰影が肺門側を中心に認められる。



図 2 ニューモシスチス肺炎の胸部 HRCT

門側から出現することが多く、初～中期までは胸膜側に正常部位を残した像 (peripheral sparing) も見られる。嚢胞形成や限局的な浸潤影・結節影、部分的な線状・網状影なども見られることがある。また、気胸や縦隔・皮下気腫などが見られることも少なくない。

臨床検査

日常的に行われる臨床検査として異常値が

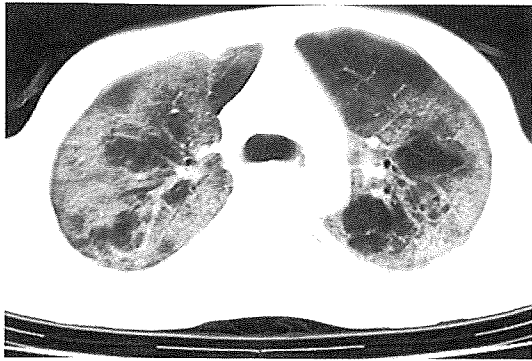


図 3 重症ニューモシスチス肺炎の CT 像
小葉単位で濃淡の差が著明に見られる。

見られやすいのは、血中酸素濃度の低下で、血液ガス分析では PaO_2 の低下としてみられる。換気血流不均衡が主であるため PaCO_2 の上昇は見られない。呼吸困難から頻呼吸となりやすく、このため PaCO_2 が低い場合も多い。

血液・生化学検査では肺の炎症を背景に LDH の上昇や、肺線維化のマーカーとされる KL-6 や SP-A/SP-D も上昇する^{3)~5)}。一般的な炎症マーカーの上昇は合併感染がなければさほど高値とはならず、CRP は一桁台のことが多い。

ニューモシスチス肺炎に特異性の高いマーカーとして β -D-glucan がある。 β -D-glucan は真菌の細胞壁に広く見られる成分で、細胞壁が直接露出している真菌では特に高値となりやすく、血清学的マーカーとして日本では重用されている。ニューモシスチスは囊子の細胞壁に β -D-glucan をもち、筆者らがニューモシスチス肺炎診断の臨床検査としての有用性を報告して以来⁶⁾、血清学的マーカーとして用いられるようになった。ニューモシスチス肺炎では数百から数千 ng/ml と著増することも少なくなく、臨床的には胸部 X 線と組み

合わせれば極めて診断価値が高い方法である。 β -D-glucan 値の高低と重症度は必ずしも一致せず、また β -D-glucan が長く血中に残存することから治療終了の指標とはならないことを理解したうえで利用する必要がある。

確定診断

一般的に感染症の確定診断は病原体を病変部位から検出することによって行われ、培養同定や特異的遺伝子の検出によってなされる。*P. jirovecii* は真菌でありながら通常の方法では培養することができないため、培養同定による確定診断は困難であり、ほかの方法を活用する必要がある。

1 顕微鏡的診断

検体を *P. jirovecii* を染色できる方法で染色して顕微鏡的に観察する方法は、古くからニューモシスチス肺炎の確定診断法として用いられてきた。

A 検 体

● 誘発痰

ニューモシスチス肺炎では喀痰はほとんど得られないため、積極的に肺胞から検体を採取する必要がある。侵襲の少ない方法として紹介されている⁷⁾のは、高張食塩液 (3%) の吸入による誘発痰である。この方法は 3% の食塩液をネブライザーで吸入し、誘発される痰を 5~10 ml となる程度まで喀出・蓄積させる方法である。ファイバースコープのような専門技術を要しないものの、低酸素血症のある患者に刺激のある高張液を大量に吸入させる必要があり、患者侵襲や医療上の手間は

さほど軽くない。高張液を少し吸入させて1~2回の喀出物を得ただけでは診断率が低い。

●気管支（肺胞）洗浄液

肺胞を埋めるように増殖する *P. jirovecii* 検出の検体としては気管支ファイバースコープによる気管支（肺胞）洗浄液が最も適している。肺の細胞成分等を検査するための broncho-alveolar lavage fluid (BALF) は合計150~200 ml 程度の生理食塩液を注入するため、検査直後に一過性の血液酸素濃度低下を来することが知られている。患者の状態が許せばこの方法でもよいが、低酸素血症が明らか場合は15~20 ml を気管支区域支~亜区域支に注入し、吸引回収した液でもニューモシスチス肺炎診断の目的には十分である。気管支の詳細な観察を省略し、目的気管支に挿入・洗浄するだけであれば、慣れれば1~2分程度の挿入時間で検査を終えることができる。これは気管切開患者に対して看護師が日常的に行っている吸痰操作と、侵襲程度はあまり変わらないのではないと思われる。

●肺組織

経気管支的肺生検や経皮肺吸引、開胸肺生検などによって得られる肺組織はニューモシスチス肺炎の病理診断のみならず、鑑別診断としてのびまん性肺疾患や、合併しやすいサイトメガロウイルス肺炎を診断するために有用である。しかし侵襲が大きく合併症のリスクもあるため、ニューモシスチス肺炎単独の診断目的には必ずしも必要ではない。

B 検出方法

●真菌の蛍光染色

真菌の蛍光染色（ファンギフローラなど）

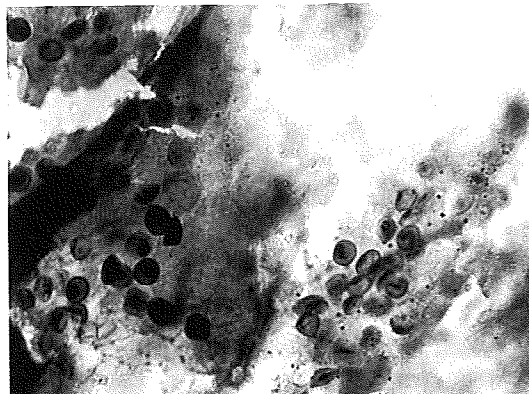


図4 気管支洗浄液のグロコット染色像
黒~濃茶に染まった楕円形の嚢子型が集塊を作っている。

では嚢子の検出が容易であり、蛍光顕微鏡がある施設では最も有用な検査法である。モノクローナル抗体による蛍光染色は特異性が高い。

●GMS (Gomori's methenamine silver) 染色 (Grocott 染色)

P. jirovecii 検出法として古くから用いられてきた方法で、真菌細胞壁の多糖体を染色する(図4)。この方法では4~6 μm 程度の楕円形で、しばしば臍を有する嚢子型(シスト)が黒~褐色に染め出される。識別が容易であるが、染色に手間と時間を要し、熟練していないと十分染色されないことがあるのが難点である。

●toluidine blue O 染色

日本ではあまり一般的に行われていないが、ニューモシスチス肺炎の嚢子型の染色法として簡便な方法である。嚢子は青色に染色される(図5)。

●PAS 染色

真菌を赤紫色に染めだし、特異性は高くないがルチンに行われる染色法であり、この方法で疑いを持つことが重要である。



図 5 トルイジンブルー O 染色
 嚢子は青に染色される。

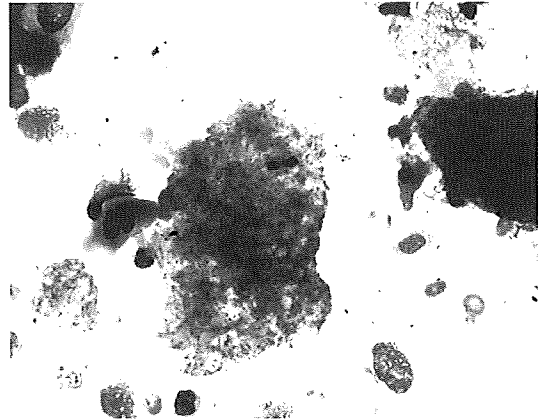


図 6 Diff-Quik 染色
 栄養形が集塊を作っている。嚢子は未染部として円形に見られ、その中に嚢子内小体が染色されている。

● HE 染色・パパニコロウ染色

これらの組織・細胞診の標準染色法では *P. jirovecii* は染色されないが、肺胞腔内にゴミ様の充満物が見られる場合は本症の可能性を考慮しほかの染色法を併用する必要がある。

● ギムザ染色 (Diff-Quik 染色)

血液塗抹染色法としてほとんどの検査室で入手可能で、栄養型 (トロフォゾイト) を染色するため感度が高い。Diff-Quik は保存性がよく、すぐに使用できるため *P. jirovecii* 検出に有用な染色液である。栄養型は図 6 に示すように集塊を形成しており、これを目標に探すといよい。栄養形 1 個 1 個は小さな粒状構造で他の夾雑物との鑑別が難しく、この方法での検出には熟練を要する。非 HIV 症例では菌体量が少なく、この方法の有用性はやや低下する。図 7 は非 HIV 例で全視野に集塊 1 個のみが検出された。

2 遺伝子検出法

PCR や LAMP 法など多くの遺伝子検出法が用いられており、商業検査施設でも受注し

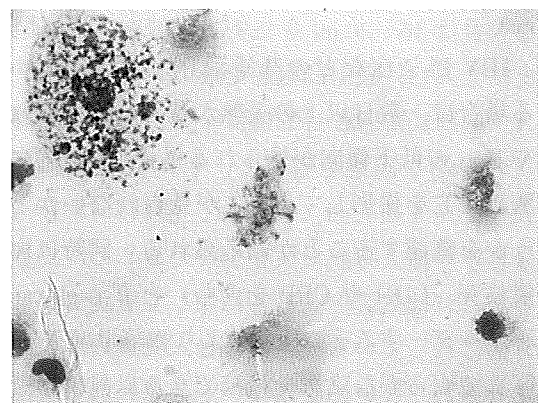


図 7 非 HIV 感染者の BALF 検体の Diff-Quik 染色
 HIV 例と比べ菌体の集塊が少ない。

ている。培養法のない *P. jirovecii* の検出としては最も感度の高い検査法であるが、標準的な検査キットが発売されていないため、評価が難しい。一般的には誘発痰や気管支 (肺胞) 洗浄液を用いて陽性となればニューモシスチス肺炎と診断できる。また、咽頭拭い液やうがい液、血液を用いた検出でも、感度は下がるものの検出が可能であり、患者の重症度が高く侵襲的検査が困難である場合は試してみるとよい。



遺伝子検出法の問題点は、感度が高すぎて臨床的に顕性の肺炎でなくても陽性となる場合がある点である⁸⁾。特に HIV 例では慢性免疫不全に伴って臨床症状が見られない程度に *P. jirovecii* が増殖、あるいは定着している場合があり、過剰診断となる恐れがある（起こる頻度は遺伝子検査法の感度によるため、標準法のない現在、一概には論ずることができない）。遺伝子検査法のみが陽性の場合には臨床経過や他の検査所見と合わせて判断する必要がある。

発見パターンに応じたアプローチ

HIV 感染症などの基礎疾患が判明している場合は、数日以上発熱が見られ、息切れや SpO₂ の低下傾向が見られる場合、積極的に胸部 CT を撮影して GGO が見られないかどうかを確認することが勧められる。同時に血液検査（LDH や CRP を含む）と β -D-glucan をオーダーする。これらにより胸部単純 X 線写真で明らかな陰影を指摘できる以前に診断することができ、予後の改善が期待できる。

基礎疾患のない市中肺炎患者では、難治性やびまん性、両側性肺炎では本症を疑う必要がある。間質性陰影を認めて間質性肺炎の鑑別を行う場合には、KL-6 などとともにルーチンで β -D-glucan の検査を併用することが推奨される。これによりニューモシスチス肺炎を急性間質性肺炎と診断し、副腎皮質ステロイドホルモンの大量治療を行ってしまうリスクを避けることができる。

文献

- 1) Kovacs JA, Hiemenz JW, Macher AM, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia: a comparison between patients with the acquired immunodeficiency syndrome and patients with other immunodeficiencies. *Ann Intern Med* 1984; 100: 663-71.
- 2) Limper AH, Offord KP, Smith TF, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia. Differences in lung parasite number and inflammation in patients with and without AIDS. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 1204-9.
- 3) Kawakami R, Kikuchi K, Kobayashi J. *Pneumocystis carinii* pneumonia associated with high levels of serum KL-6. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1996; 34: 1420-6.
- 4) Hamada H, Kohno N, Yokoyama A, et al. KL-6 as a serologic indicator of *Pneumocystis carinii* pneumonia in immunocompromised hosts. *Intern Med* 1998; 37: 307-10.
- 5) Murakami T, Suzuki M, Okada S. *Pneumocystis carinii* pneumonia associated with acquired immunodeficiency syndrome followed by KL-6, surfactant protein-D and beta-D-glucan in serum. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2000; 38: 632-6.
- 6) Yasuoka A, Tachikawa N, Shimada K, et al. (1→3) beta-D-glucan as a quantitative serological marker for *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Clin Diagn Lab Immunol* 1996; 3: 197-9.
- 7) Bigby TD, Margolskee D, Curtis JL, et al. The usefulness of induced sputum in the diagnosis of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 515-8.
- 8) Sing A, Trebesius K, Roggenkamp A, et al. Evaluation of diagnostic value and epidemiological implications of PCR for *Pneumocystis carinii* in different immunosuppressed and immunocompetent patient groups. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 1461-7.

日和見感染症

安岡 彰

Opportunistic infections in HIV/AIDS

Akira Yasuoka

Nagasaki University Hospital, Infection Control and Education Center

Abstract

The number of diagnosed AIDS and HIV infection is still increasing year by year in Japan. Therefore, reported annual number of opportunistic infections(OIs) is also increasing. Pneumocystis pneumonia, cytomegalovirus infection, candidiasis, and tuberculosis are the major OIs in Japan. Increment of malignancies such as malignant lymphoma and Kaposi's sarcoma is remarkable in recent years.

Although diagnosis and treatment of OIs are almost established, some novel diagnostic tests and treatment option have developed and improved the clinical outcome of HIV-related OIs. Anti-retroviral therapy(ART) is strongly influenced to the OI therapy in relation to the drug interaction, timing of ART and induction of immunoreconstitution syndrome. Clinicians should consider proper sequence and timing of OI therapy and ART initiation in each case.

Key words: pneumocystis pneumonia, cytomegalovirus infection, candidiasis, tuberculosis

1. 日和見感染症の頻度

先進工業国では抗HIV療法(HAART)の普及に伴い日和見感染症の発生頻度は低下したが、我が国ではHIV感染者、更にはAIDS発症者の新規発生数の増加に伴い、日和見感染症の発症数は増加を続けている(図1)。一般医療機関でもHIVにみられる日和見感染症を診療する機会が増えつつあることになる。

厚生労働科学研究エイズ対策事業で全国HIV診療拠点病院の協力によって収集した日和見感染症の発生動向調査でみると、我が国における

日和見感染症は、ニューモシスチス肺炎、サイトメガロウイルス感染症、カンジダ症、結核が主要な4疾患となっている(図2)。この4疾患についてはこれまで大きな変動はないが、それに続く疾患では、カポジ肉腫や悪性リンパ腫の頻度が増してきているなど変化がみられる。

2. ニューモシスチス肺炎

ニューモシスチス肺炎は指標疾患の中で最も頻度が高く、かつAIDSを発症する最初の疾患としても最頻である。亜急性から急性に発症するびまん性スリガラス状陰影を呈する肺炎であ

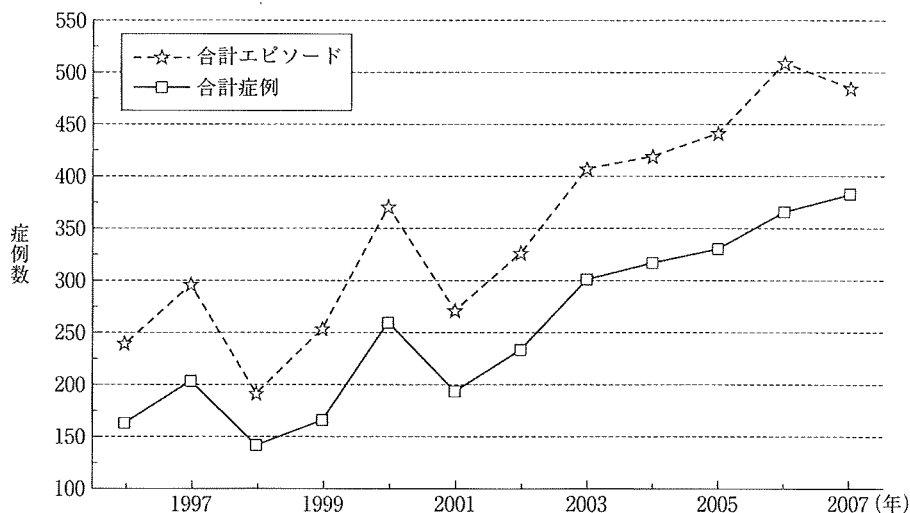


図1 日和見合併症報告数の推移

り、発熱、乾性咳嗽、息切れ/呼吸困難が主要な症状である。検査所見として最も特異的なのは血清 β -D-glucanの上昇であり、HIV例では数百から数千pg/mLまで上昇することも少なくない。LDHの上昇やKL-6、SP-Dといった肺線維化のマーカーも上昇する。治療はST合剤の経口/点滴投与が第1選択であり、このほかペンタミジン、アトバクオンなどが用いられる。治療開始に際して副腎皮質ステロイドホルモンを併用することで、治療成績の改善がみられている。

最近のトピックスの一つとして、ニューモシスチス肺炎の感染経路に関する考え方がある。*Pneumocystis jirovecii*は宿主がヒトのみと考えられており、ヒト-ヒト間での感染伝播と考えられている。2歳までに多くのヒトが抗体陽性となることから普遍的に存在する病原体であると考えられ、遺伝子解析の結果から感染を繰り返す例は再発ではなく新たに感染していることが示唆されている。また集団感染の事例からはあまり濃厚でない接触で容易に感染伝播しており、空気感染の可能性も示唆されている。

HIV感染者はST合剤の副作用発現頻度が高いことが知られている。ST合剤による初期治療が完遂できる可能性は30%程度であるとされており、多くは治療開始後5-10日頃から薬

剤性発熱・発疹がみられ、治療中断が必要になっている。ペンタミジンでは更に副作用発現頻度が高い。アトバクオンを加えた3種類の薬剤を組み合わせることで21日間の治療を完遂できるよう工夫する必要がある。

ST合剤はtrimethoprimとsulfamethoxazoleの2つの葉酸代謝経路阻害薬の合剤である。*P. jirovecii*はトリメトプリムの標的酵素であるdihydropteroate synthase (DHPS)の遺伝子変異により薬剤耐性をきたすことが知られている。特にST合剤での発症予防投薬を長期にわたって受けていた患者で頻度が高いと報告されている。この耐性は細菌の場合とはやや意味合いが異なっており、治療効果に大きな影響がないとする報告と、治療効果発現が不十分となるとの研究成果がありまだ一定していない。現時点ではST合剤が第1選択であることには変わりなく、1週間程度の治療で効果が不十分であるときに、耐性の可能性を考慮して治療変更を行う方針でよいものと思われる。

3. サイトメガロウイルス(CMV)感染症

HIV感染者のCMV感染症としては網膜炎が最も頻度が高い。片側眼の周辺側から出現する血管に沿った全層性網膜炎で、次第に中心側へ広がる。CD4数が $50/\mu\text{L}$ 未満でみられることが

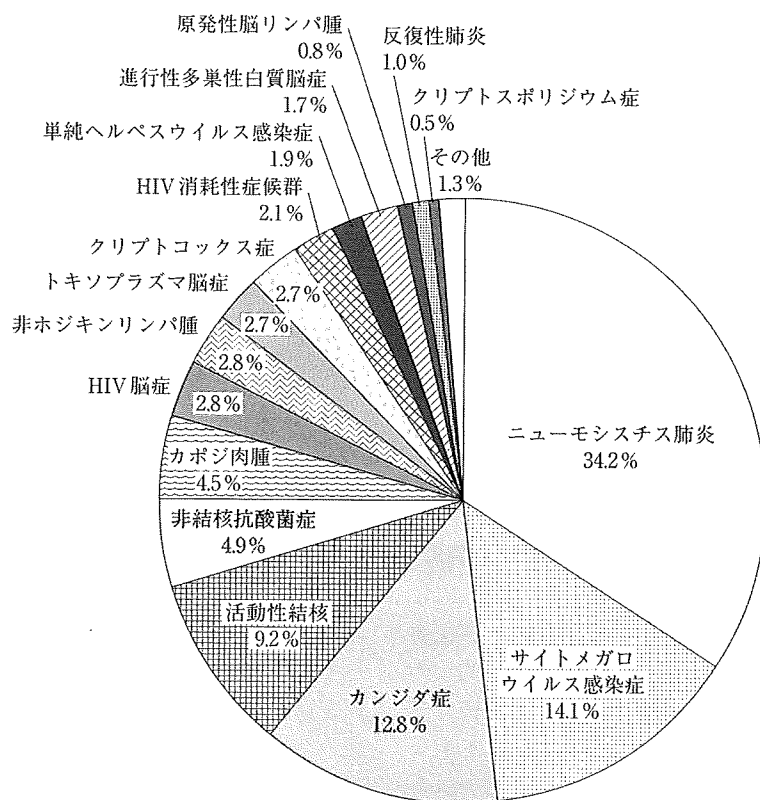


図2 AIDS 指標疾患の累積頻度

多く、該当する患者では眼科診察が不可欠である。

大腸炎は発熱、腹痛、下痢、血便などで発見され、大腸を中心とした腸管の多発潰瘍が特徴的とされる。深い潰瘍を形成しうるため腸管穿孔のリスクがある。食道潰瘍は心窩部痛、嚥下困難、発熱などが出現し、消化器内視鏡で多発潰瘍を認めることが多い。このほか脳・髄膜炎もみられる。CMV肺炎はHIV感染者では比較的まれであるが、ニューモシスチス肺炎などの肺感染症の合併や、副腎皮質ステロイドホルモンを長期使用するなどリスクが重なると発症することがある。

補助診断法としてCMV抗原血症(C7-HRP, C10/C11)や定量PCRが有用である。治療はガンシクロビル、バルガンシクロビル、ホスカルネットがあり、2-3週間の治療を行う。

CMVに関しては診断に抗原血症やPCRが用

いられるようになって以来、早期診断と早期治療が行われるようになってきた。造血幹細胞移植領域と異なり、CMV抗原血症があればすぐ治療が必要というわけではないが、抗原価が高かったり(おおむね 10^1 オーダー)、定量PCRで 10^3 コピー/mL以上の場合は臓器病変が明らかでなくても、抗CMV薬による治療が始められる傾向にあり、予後改善に寄与しているものと考えられる。経口で治療可能なバルガンシクロビルが使用できるようになったことで、外来での治療が可能となったことも早期治療を後押ししている。

4. カンジダ症

カンジダ食道炎はAIDS指標疾患であり、口内炎や膈炎はより早期で免疫不全の診断端緒となる疾患として高頻度に見られる。また、HIV/AIDS患者はカンジダ血症の発症リスクも

高い。

診断は肉眼的/内視鏡的に口腔や食道、外陰部に乳白色の白苔を認めることで、比較的容易である。この擦過物の塗抹・培養で *Candida* spp. を認める。治療はアゾール系抗真菌薬(フルコナゾール, イトラコナゾール)の内服で、通常3-7日程度で治癒する。

以前はHIV感染者の免疫不全状態が持続するため、出没するカンジダ症に対する治療の回復によりアゾール薬への耐性が問題となっていた。しかし、最近はそのような長期治療が必要な例が減少したことと、ミカファンギンなどの新しい系統の抗真菌薬の登場により、治療に難渋することは極めてまれになった。

5. 結 核

途上国において結核はHIV感染症の最も重要な合併症であるが、我が国でも4番目に多いAIDS指標疾患である。HIVにみられる結核の特徴として、曝露を受けた場合の発症率が高いこと、進行が速くその結果として排菌陽性となりやすいこと、肺外結核の割合が高くなること、肺結核でも非典型的な画像所見を呈する割合が高いことなどがあげられる。HIV合併肺結核でみられやすい胸部X線上の特徴として中・下肺野の病変や、空洞を形成しない、肺外病変が多いなどが知られている。しかし、多くの症例では上肺野や背側に撒布像を伴う結節～不正形陰影がみられ、空洞を伴いやすいことは同様であり、結核の特徴が失われているわけではない。

HIV合併結核でも治療方針には変わりなく、isoniazid(INH), rifampin(RFP), ethambutol(EB), pyrazinamide(PZA)の4剤で最初の2カ月治療し、薬剤耐性菌ではなく臨床的改善がみられていれば、INH, RFPの2剤で4カ月の治療を加えた6カ月間の短期強化療法が基本となる。ただ、HIV合併結核では排菌量が多かったり初期の治療改善がスムーズでない場合が少なくなく2-3カ月程度、中枢神経や骨・関節結核では6カ月までの治療延長が考慮される。薬剤耐性結核に曝露された場合の発症率も高いため注意が必要だが、幸いに我が国

ではHIV感染者の結核でも耐性菌の割合は高くない。

HIV合併結核の診断では免疫不全のため免疫応答による診断法であるツベルクリン反応(PPD)が有効でないことが知られているが、最近結核診断に用いられるようになったクオンテオフィェロン検査(QFT)もリンパ球の結核特異的インターフェロン γ の産生能をみているため、HIV感染者での有用性が疑問視されていた。これについてHIV感染者でもCD4が50/ μ L程度あればQFTは有用であることが示され、HIV合併結核の診断に用いることができることが明らかになった。

HIV感染者では抗結核薬によるアレルギーや肝障害などの副作用の頻度が高く、3割程度で薬剤の中断や変更が必要となる。このため治療にあたっては、患者に対する副作用への注意喚起や定期的な血液生化学検査などを行い、異常の早期発見に努める必要がある。

HAARTの開始にあたっては抗結核薬、特にリファマイシン系薬(RFP, リファブチン(RFB))との相互作用を考慮する必要がある。特にRFPはプロテアーゼ阻害薬(PI)との相互作用でPIの濃度低下が著明に起こるため、基本的に併用が困難である。非核酸系逆転写酵素阻害薬は併用可能だが用量調節が必要である。この点2008年に我が国でも使用可能となったRFBは多くのPIとも併用可能である。ただしRFBの血中濃度が上昇し眼のブドウ膜炎などの副作用のリスクが高くなるため、減量投与が必要である。2009年10月からHIV初回治療にも使用できるようになったインテグラーゼ阻害薬ラルテグラビルは薬物相互作用がなく、結核を合併した患者へのHAART導入が行いやすくなった。

6. 非結核抗酸菌症

HIV感染者にみられる非結核抗酸菌症は、大部分が *Mycobacterium avium-intracellulare* complex(MAC)による感染症で、一部に *M. kansasii* がみられる。HIV感染者のMAC感染症は発熱を主症状とする菌血症が最も多く、CD4数が50/ μ L前後からみられやすい。リンパ節炎

や肺病変もみられるが頻度は少なく、呼吸器感染症領域とは特徴が異なっている。診断は血液を用いた抗酸菌培養、遺伝子検査であるが、1回の検査による陽性率は高くない。免疫不全が進んだ患者での原因不明の発熱では、本症を疑って繰り返し検査を行う必要がある。便や喀痰を用いた抗酸菌検査での菌検出も、本症を支持するデータとなる。CT、MRIによる腹腔や縦隔リンパ節腫脹、血液検査でのALP高値なども参考となる。

治療は新マクロライドであるクラリスロマイシン(CAM)やアジスロマイシン(AZM)の大量投与に加え、EB、RFB、アミカシン(AMK)などの3-4剤併用療法である。治療期間は明示されたものがないが、速やかに臨床的改善が得られた場合でも6-12カ月の治療が必要と考えられている。

最近の状況としては、MAC感染症が免疫再構築症候群としての発症頻度が高いことがあげられる。これに対してはHAART開始前に短期間であってもMAC感染症の発症予防投薬を開始することが有効との報告もある。またMAC以外の非結核抗酸菌による肺病変、リンパ節炎、皮膚感染症の報告がみられるようになってきている。

これまでMAC感染症の治療は難渋することが多く、また治療薬は厚生労働省の研究班(福武班 <http://labo-med.tokyo-med.ac.jp/aidsdrugmhw/mokuji.htm>)による研究的輸入薬に依存することが多かったが、RFBの発売などにより改善されてきた。

7. HAARTのタイミングと免疫再構築症候群

免疫再構築症候群の詳細は別稿に譲るが、日

和見感染症の治療ではHAARTをいつ開始するか、免疫再構築症候群をどうするかが問題となる。これについての結論は得られていないが、次のような原則に従い、症例ごとに治療のタイミングを考える必要がある。

(1) HIVにみられる日和見感染症の治療では、併用療法や副作用の頻度が高い薬剤を使うことが多く、HAARTの追加で日和見感染症の治療が複雑化する恐れがある。

(2) 進行性多巣性白質脳症など疾患によっては有効な治療がなく、HAARTによる免疫力の回復が唯一期待できる治療であるものがある。

(3) 有効な治療薬により短期での回復が見込まれる日和見感染症の場合、HAARTによる免疫回復の有無は治療成績に大きな影響がない。

(4) いたずらにHAARTを遅らせることは新たな日和見感染症の発症リスクとなり、予後を悪化させる。

このような観点から、日和見感染症でHIV感染が判明した場合、日和見感染症の治療を優先し、治療が短期間で済む疾患では治療終了頃、長期にわたるもの場合は治療が安定した時期にHAARTを開始することが多い。

HAART開始後の免疫再構築症候群は、発症することを完全に防ぐことは難しい。免疫再構築症候群は生体内の病原体量/抗原量が多いほど炎症の程度が強くなると考えられることから、発症を防ぐためには十分な治療/予防が必要となるが、治療の目標は免疫再構築症候群を発症させないことではなく、健康被害の程度をなるべく軽微に抑えて回復させることにある。免疫再構築症候群をおそれるあまりにHAARTの導入が遅くなりすぎないように、いかにコントロールするかに備えつつ治療開始時期を見定める必要がある。

■ 文 献

- 1) CDC: Guidelines for Prevention and Treatment of opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. MMWR Recomm Rep 58(RR-4): 1-166, 2009.
- 2) 木村 哲, 照屋勝治: HIV感染症とその合併症 診断と治療ハンドブック, 国立国際医療センター, エイズ治療・研究開発センター, 2005.

研究成果の刊行に関する一覧表

平成 21 年度 国立国際医療センター戸山病院 エイズ治療・研究開発センター 照屋勝治

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
照屋勝治	HIV 合併キャッスルマン病	日本エイズ学会誌	11	184-191	2009

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

HIV 合併キャッスルマン病

HIV-associated Multicentric Castleman's Disease

照屋 勝治

Katsuji TERUYA

国立国際医療センター戸山病院 エイズ治療・研究開発センター

International Medical Center of Japan, AIDS Clinical Center

1. はじめに

キャッスルマン病は、1956年に Castleman らにより初めて報告されたリンパ増殖性疾患である¹⁾。臨床的に、病変の限局した単発性 (Unicentric Castleman's disease : UCD) と、多発性 (Multicentric Castleman's disease : MCD) に分類され、さらに病理組織学的に、硝子血管型 (hyaline vascular type : 壁に硝子化と豊富な血管増生を伴う大きな胚中心を持つリンパ濾胞の増生を特徴とする) と、形質細胞型 (plasma cell type : リンパ濾胞間の広範な形質細胞の増生が特徴で濾胞内の硝子化血管増生は乏しく、無構造な好酸生物質を認める) の2つに分類される。UCD の多くは硝子血管型、MCD のほぼ全例が形質細胞型を示しており、臨床症状や予後、HHV-8 感染の関連の有無などの点で異なる点が多く、その病態は全く異なっている²⁾ (表1)。

HIV 感染者においては HHV-8 関連疾患として、MCD の合併が見られることが多い。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 か月³⁾ であり、標準治療法も未だ確立していない。本稿では HIV 合併 MCD について概説する。

2. HIV 合併 MCD の疫学

HHV-8 関連疾患の一つであるカポジ肉腫 (KS) が、HAART の導入後に頻度が減少している一方で、同じ HHV-8 関連疾患である MCD は近年増加傾向にあることが示されている。MCD の発生頻度は preHAART 時代 (1983-1986) が 0.6/1000 人・年であったのが、early-HAART 時代 (1997-2001) には 2.8/1000 人・年、later-HAART (2002-2007) 時代には 8.3/1000 人・年と明かな増加傾向となっている⁴⁾。一方、同じデータベースを用いて KS の発生頻度を検討すると、これら3つの期間でそれぞれ 520, 85, 63/

1000 人・年と減少していた。

多変量解析では、MCD 発症のリスク因子として、1) Nadir の CD4 値が 200/ μ l 以上、2) 加齢、3) HAART 歴がない、4) 非白人、が挙げられている⁵⁾。

3. HIV 合併 MCD と HHV-8 の関連

MCD は 1978 年に初めて報告された⁶⁾、ほぼ全例で病理学的には形質細胞型を示す疾患であり、UCD と異なりその発症には HIV 感染症を含めた免疫不全状態を背景として、持続性 HHV-8 感染が発症に直接関連していると考えられている⁷⁾。これまでの報告では、HIV 合併例の 100%、非 HIV 免疫不全例の 50% で HHV-8 感染が見られるとされているが⁸⁾、検出感度の問題も考慮すればほとんどの症例で HHV-8 が関与している可能性があると思われる。ただし日本では HHV-8 の抗体保有率が極端に低く、75 例の日本の MCD 症例の検討では、HHV-8 感染の関与が証明されたのは HIV 合併 MCD の 3 例のみであったと報告されている⁹⁾。

HHV-8 は HIV 感染例において、MCD の他にもカポジ肉腫や Primary effusion lymphoma (PEL) などの新生物の発症にも関与しており、MCD 発症例においても、同時あるいはこれらの先行発症、あるいは続発して発症する例が見られる。これら3つの疾患が合併した症例の報告も散見される⁹⁾。

MCD 等の HHV-8 関連疾患の発症に先立って、宿主体内で HHV-8 の活性化が先行することが知られている。HIV 感染者 125 例の白血球中の HHV-8-DNA 量の検討では、HHV-8 関連疾患を発症していない症例も含む 37 例で HHV-8 の DNA が検出可能であった。HHV-8 が検出される例はされなかった群に比べ有意に血小板数が少なく、HHV-8 の DNA 量は血小板数と負の相関を示したと報告されている¹⁰⁾。HAART を導入して CD4 数が 200/ μ l 以上を維持できていたにも関わらず、血中の HHV-8 が持続陽性を示し、HAART 開始 5 か月後に MCD、16 か月後に

著者連絡先：〒162-8655 新宿区戸山1-21-1

2009年10月14日受付

表 1 キャッスルマン病の臨床分類

	UCD	MCD
病変の数	単発性, 大	多発性, 小
病変部位	縦隔>腹部	表在リンパ節>深部
全身症状*	なし	ほぼ全例
検査値異常**	なし	ほぼ全例
病理分類	90%が硝子血管型	ほぼ全例形質細胞型
HHV-8の関連	関連なし	発症との関連あり
免疫不全との関連	関連なし	発症との関連あり
合併症	なし	・カポジ肉腫 ・primary effusion lymphoma ・非ホジキンリンパ腫
治療	病変切除	化学療法など
予後	良好	不良

*発熱, 体重減少など

**貧血, 高ガンマグロブリン血症, CRP高値など

PEL, 23か月後に肺カポジ肉腫を発症した症例が報告されている¹¹⁾。

4. 発症病理

UCDもMCDも, その発症にはIL-6もしくは類似ポリペプチドの過剰産生が関連していると考えられている。UCDの場合IL-6産生部位である病変の切除により, IL-6レベルの減少と共に全身症状の改善が得られる¹²⁾。

MCDでは全身のリンパ節腫大を認め, しばしば肝脾腫を合併するが, 同様に血清IL-6レベルの増加が見られ, 発熱, 体重減少, 貧血, 高ガンマグロブリン血症などの全身症状と関連していると考えられる。病変リンパ節内のどの細胞がIL-6を産生しているかについては, まだ特定できていない。マウスを用いた検討ではIL-6のtransgenic expressionにより, リンパ節腫脹, 形質細胞の異常増殖, 脾腫, 貧血などMCDと同様の症状を呈する。

HHV-8は多数の感染細胞に潜伏感染しており, 通常ほとんどはウイルスを産生しないが, 免疫不全状態の持続などにより感染細胞が活性化されると, 溶解感染へ移行しHHV-8ウイルスを産生するようになる。HHV-8に感染したB細胞は, ウイルスのコードするIL-6(vIL-6: ヒトIL-6(hIL-6)と25%の相同性をもつ)も産生し, これがヒトのIL-6レセプターを刺激してIL-6依存性の細胞を増殖させることが病態に関与していると考えられている。MCDだけでなくPELでもvIL-6の産生が見られるが, KSではほとんど産生されない¹³⁾。

さらにhIL-6の過剰産生もMCDの病態に役割を果たしている可能性がある。HHV-8の蛋白であるLANA-1と

vFLIPはHHV-8感染細胞からのIL-6産生を刺激する。hIL-6を中和する抗体が, MCDの症状を緩和することが報告されている¹⁴⁾。

HHV-8に感染したimmunoblastは非常に増殖力が強く, いわゆるmicrolymphomaから, 顕在化した形質芽球性リンパ腫を起こしうる。ただし増殖している細胞はpolyclonalであり¹⁵⁾, MCD病変におけるHHV-8ゲノムも同じくpolyclonalである¹⁶⁾ことから, MCDの段階では腫瘍性増殖とは異なっている。

5. 臨床症状および検査値異常

MCDの臨床症状はHIV症例と非HIV症例で特に違いは見られない。20例のHIV合併MCDの検討では, 発熱, 末梢リンパ節腫脹, 肝脾腫, 体重減少, 呼吸器症状, 浮腫などが頻度の高い症状であった³⁾。検査所見としては, 貧血, 血小板減少, 低アルブミン血症, 高 γ -グロブリン血症, CRP高値, 血清HHV-8増加などがみられ¹⁷⁾, 治療が有効な場合, 速やかに検査データの改善が得られる(表2)。HHV-8定量については, MCDの病勢評価に有用であるといういくつかの報告がなされている^{18,19)}。

MCDでは症状の進行速度はさまざまであり, 一部は数年の経過で進行しあるものは急速に進行するが, HIVではrapidly progressive formが多く, 数週以内に死亡しうる急速進行型が多い²⁰⁾。

6. 診 断

診断には, まず発熱および全身性のリンパ節腫脹と強い炎症反応から, 臨床的にMCDの発症を疑うことが重要で

表 2 Rituxan 治療 1 か月後の各種検査値異常の変化 (n=20)

	治療後の変化	p 値
ヘモグロビン (g/dl)	+4.8	<0.001
血小板 (×10E4/ul)	+7.5	0.011
アルブミン (g/dl)	+0.9	<0.001
CRP (g/dl)	-5.9	0.003
CD4 数 (/ul)	+80	0.011
血漿 HHV-8 (copies/ml)	-700	0.018

文献 17) より改変

ある。確定診断は、腫大リンパ節あるいは節外病変の生検を行い、病理学的検討を行うことでなされる。CRP の高値や血清 HHV-8 のウイルス量の上昇、血小板減少などの検査値も本疾患を疑う手がかりとなる²¹⁾。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。HIV 患者では、全例で病変内に HHV-8 が証明される³⁾。

重要なのは、HHV-8 の活性化が病態の本態であるため、HHV-8 関連疾患、特にリンパ腫の存在を見逃さないことである。特に HIV 合併 MCD では悪性度の高い形質芽球性リンパ腫の発症リスクが高い²²⁾。その他、PEL や稀ではあるが、geminotropic lymphoproliferative disorder と呼ばれるリンパ増殖疾患の合併も報告されている²³⁾。MCD、形質芽球性リンパ腫は HHV-8 単独で起こるが、PEL や geminotropic lymphoproliferative disorder の発症には、EBV の共感染が関連していることが多い。HIV 合併 MCD から発生した形質芽球性リンパ腫は monoclonal な増殖である²⁴⁾。恐らくは HHV-8 の活性化によって引き起こされた、HHV-8 感染 immunoblasts の過剰な増殖により、新たな変異の蓄積が起こることが発症に関連すると推測されている。MCD 患者 60 例を中央値で 20 か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²⁵⁾。

検討症例は少ないが、2 報 6 例で MCD ではガリウムシンチで取り込みが見られないとする報告があり^{26,27)}、高度に集積が見られる合併悪性リンパ腫の検出において有用である可能性がある。

HIV 合併 MCD における FDG-PET での検討では、再燃例を含む活動性 MCD 7 例と寛解期 2 例について行い、CT で腫大の見られないリンパ節での集積も検出され病変リン

パ節の検出感度が高かったという報告がある²⁸⁾。SUV 値は活動期に比べ寛解期で有意に低値であり (Median 4.8 vs 2.5, p=0.011)、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た。ただし、悪性リンパ腫合併との鑑別は難しく、MCD 診断における本検査の意義は現時点では不明である。

腫瘍性疾患の他にも、多発神経炎や重症筋無力症などの神経系合併症を起こすことがある。中枢神経系に MCD の病変を形成した報告もある²⁹⁾。

7. 治 療

現時点では、治療例に関するケースレポートや少数例での検討があるのみであり、各治療法を比較検討したものはなく、標準治療は存在しない。ただし Rituximab 単独、あるいは化学療法と組み合わせた治療法で、有効かつ長期にわたる寛解状態を誘導したという報告が多く、今後のさらなる検討が期待されている。

1) Rituximab (抗 CD20 抗体) と化学療法の併用、あるいは単独治療

Rituximab が単独、および化学療法との併用で有効であったとの報告が多数存在する。特に化学療法との併用例では、寛解持続期間が長く、検討症例数の点でも他の治療法に比べて信頼性の高い報告がなされていると言える。一方で、MCD に高頻度に合併する KS については、Rituximab の投与により悪化する可能性が示唆されている。Rituximab の投与後の再燃例においても、Rituximab の単剤再治療が有効であり、耐性を誘導されることなく反復治療が可能である可能性も示唆されている。

一方、多剤併用化学療法あるいは単剤での治療例では、効果は持続的でなく再燃を防ぐために維持治療を要するとする報告が多い。

i) Rituximab と化学療法との併用

① 4 例の HIV 合併 MCD に対し、Rituximab 4 回投与と化学療法を併用することにより、16-46 か月という長期にわたって寛解が維持できた³⁰⁾ (表 3)。

② 化学療法で寛解状態になったが、維持治療を中止すると再燃するために、化学療法を中止できない HIV 合併 MCD 23 例を対象。vinblastine, etoposide あるいは pegylated liposomal doxorubicin を使用して、中央値で 13 か月間寛解状態を維持していた。Rituximab を 1 週毎に計 4 回投与し、化学療法を中止したところ、22 例で 60 日間、17 例で 1 年間、再発無く寛解状態を維持できた (1 例は他の原因で死亡)。KS の合併があった 12 例中 8 例では悪化が見られた³¹⁾。

③ 硝子血管型の HHV-8 陽性 HIV 合併 MCD 症例に対し、HAART と同時に R-CHOP を 6 コース行い、寛解となった。3 年間の経過観察で再燃なし³²⁾。

表 3 Rituximab と化学療法の併用療法による長期寛解例

	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4
CHOP (cycle)	3	1	0	1
Rituximab (dose)	4	4	4	4
その他	・ liposomal doxorubicin ・ Vincristine	Dexamethasone	・ Dexamethasone ・ liposomal doxorubicin	none
寛解期間 (月)	23	4	42	16
再発の有無	No (肺 KS で死亡)	Yes	No	No
再発時の治療	No	CHOP×1 +Rituximab×4	NA	NA
寛解期間 2 (月)	NA	46	NA	NA

文献 30) より改変

ii) Rituximab 単独

① HIV 合併 MCD 症例に対する Rituximab での症例報告 10 例のまとめ。2 例は死亡したが 8 例 (80%) は CR となっていた。全例 HAART 施行中の発症であった。CR 例 8 例のうち 5 例は KS の合併を認めたが、うち 3 例 (60%) では KS 病変の悪化を認めた³³⁾。

② 治療歴のない 21 例の HIV 合併 MCD に対し、1 週毎に 4 回、Rituximab を投与し、中央値で 12 か月間経過観察した。1 例は治療完遂前に死亡。治療を完遂できた 20 例の全例で発熱などの症状が消失した。2 年間の全生存率は 95% で、再発なし生存は 79% であった。診断時には 80% で血中の HHV-8 が検出されたが、治療 1 か月後には 20%、3 か月後には 10% で検出された。KS 合併例 11 例中 4 例で病変の悪化を認めた³⁴⁾。

③ ABV (doxorubicin, vincristine, bleomycin) 8 サイクル、抗 IL-6 抗体、cidofovir, liposomal daunorubicin 24 コースのいずれの治療も無効であった症例に対し、Rituximab の単回投与が奏功して HHV-8 の DNA が検出限界以下になり、その後 14 か月にわたり寛解が維持できた³⁵⁾。

④ Rituximab で治療され、寛解後再発した 3 例に対し、Rituximab 単剤による再治療が有効であった。反応はウイルス量と相関していた³⁶⁾。

iii) 化学療法単独

① エトポシド 50mg/day による治療の 2 例。1 例は初回治療、2 例目はドキシル、パクリタキセル、経口ガンシクロビルによる治療にも関わらず再発を繰り返している例であった。2 例とも効果は持続的で、それぞれ 1.5 か月、6 か月観察しているが効果は持続している³⁷⁾。

② 非 HIV 症例で、腎疾患のためにシクロスポリン A の投与を 17 年受け、KS とキャッスルマン病を発生した症

例。liposomal doxorubicin による治療で両者とも軽快。血清中の HHV-8 のウイルス量も減少が見られた³⁸⁾。

③ HIV 合併 MCD 症例で、liposomal doxyrubicin とエトポシドが有効であった 1 症例³⁹⁾。

④ 非 HIV 症例の HHV-8 関連 MCD に対して、MTX が有効であり、54 か月以上に渡って寛解を持続していた⁴⁰⁾。

2) 抗ウイルス薬

HHV-8 は *in vitro* でガンシクロビル、ホスカビル、シドフォビルのいずれにも有効であり、特にシドフォビルは最も強力な抗 HHV-8 活性を持っている⁴¹⁾。

臨床例で有効性が報告されているのは、現時点ではガンシクロビルのみであり、シドフォビルについては無効であったという報告がある⁴²⁾。

i) ガンシクロビルの抗 HHV-8 作用⁴³⁾

唾液中に HHV-8 の排出が間欠的に認められている 26 症例 (HIV 感染 16 例と非 HIV 10 例) を対象とした randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial の報告がある。まず被験者はバルガンシクロビル 900mg/day 投与群とプラセボ投与群 13 例ずつに割り付けられ、8 週間に渡って内服した。その後 2 週間の washout の期間をおいた後、プラセボとバルガンシクロビルにそれぞれ内服を切り替え同じく 8 週間の内服した。試験期間中、被験者は連日、口腔内より唾液のサンプルを採取し real time PCR により HHV-8 の定量を行った。検体の回収率は 88% であった。その結果、HHV-8 が検出される期間はバラガンシクロビル投与により 46% も減少し、検出された検体のウイルス量は 0.3 log 低く、いずれも有意差が認められ、ガンシクロビルの抗 HHV-8 作用が示された。治療開始前に HHV-8 が検出可能であった症例では、HIV 感染者と非 HIV 感染者ともに、バルガンシクロビルの 8 週投与により 2 log

表 4 Valganciclovir によるウイルス排出期間の変化

	HIV 感染	非 HIV 感染
>20% 減少	11 (68.8%)	5 (55.5%)
±20% 以内	2 (12.5%)	3 (33.3%)
>20% 増加	3 (18.8%)	1 (11.1%)
合計	16 例	9 例*

*1 例は全期間でウイルスの排出を認めず、解析から除外した文献 43) より著者作成

copies/ml 程度のウイルス量の減少が見られた。

ところがバルガンシクロピルの抗 HHV-8 効果は個体差が存在する可能性がある。表 4 に Valganciclovir 投与によるウイルス HHV-8 排出期間の変化をまとめたが、減少が見られたのは HIV 症例の 7 割弱であり、2 割弱の症例では逆にウイルス排出期間の延長が認められている。

ii) ガンシクロピル単剤による有効例

ガンシクロピルによる治療が有効であった HIV 合併 MCD 3 例の報告がある。1 例は他の原因で死亡したが、1 例は治療量を 7 日間と維持量 14 日間の治療を行い、以後は再燃なく 12 か月が経過した。もう 1 例は、4 週間程度のガンシクロピルによる間断的治療を繰り返して、1 年 2 か月で 4 回の再燃を繰り返したが、その都度ガンシクロピルが有効であった。最後の再燃時に HAART が導入され、以後は 18 か月にわたり再燃を認めていない⁴⁴⁾。

3) その他

i) サリドマイド : Rituximab とサリドマイドの併用治療により 20 か月以上寛解を維持している症例⁴⁵⁾や、40 か月に渡りサリドマイドを単剤維持投与され、寛解状態を維持しているという報告がある⁴⁶⁾。liposomal doxorubicin を含む各種多剤併用療法が無効であったが、経口エトポシドがある程度の有効性を示し、その後サリドマイドにスイッチすることで血小板数が増加し、著効した症例報告もある⁴⁷⁾。

ii) 抗 IL-6 レセプター抗体 : 他施設共同、前向き試験が 28 例で検討され、有望な成績が出されている⁴⁸⁾。しかし本試験の対象症例には HIV 陽性例は含まれておらず、HHV-8 陽性例も 2 例しか含まれていない。

iii) インターフェロン α : HIV 合併 MCD に対し、3 例中 2 例で 3-6 か月の寛解が得られた³⁾。ケースレポートでは単独治療で 1 年以上⁴⁹⁾、あるいは 2 年以上⁵⁰⁾ にわたり寛解状態が維持できたという報告がある。

iv) 脾臓摘出 : 効果は 1-3 か月程度でしかなく、また再燃のための治療を要する³⁾。

v) 多剤併用治療 : Rituximab による治療が無効であり、

多臓器不全から一時は心停止に到った症例が、その後、高用量ステロイド、ビンクリスチン、プレオマイシン、ガンシクロピルの併用療法により寛解に持ち込んだ症例⁵¹⁾。

vi) ステロイド : しばしば全身的治療として他の治療と併用されるが、単独で持続的な効果が証明された報告は見あたらない。

8. MCD における HAART の影響

先述のように、HAART 導入後に MCD の発生頻度は逆に増加しているという疫学的事実も合わせ、HAART による免疫の再構築が MCD の予後に与える影響については不明な点が多い。

HAART の時代になって MCD の予後が改善したという報告がある⁵²⁾。しかしながら、1) 無症状で血中 HHV-8 が検出されていた症例が、HAART 後に結局 MCD を発症した⁵³⁾という報告や、2) MCD の症例に HAART を導入しても、再燃を抑える効果は認められなかったという報告⁵²⁾、3) HAART 導入後も、血中の HHV-8 レベルは不変であり、HAART 開始 5 か月後に MCD、16 か月後に PEL、23 か月後に肺カポジ肉腫を発症して死亡した症例¹¹⁾ など、HAART による免疫再構築でも、MCD のコントロールに必要な抗 HHV-8 免疫を、短期間で誘導することは難しいことが示唆されている。

一方で、HAART 導入後に免疫再構築症候群 (IRIS) のような機序で、MCD の発症リスクが高まるという報告もなされている²⁰⁾。以上のことから、Stebbing らは MCD に関する総説の中で、「HAART 導入前に MCD を発症した患者については、HAART 導入前に Rituximab による治療を行う。その後 HAART により免疫が再構築されるまで、HHV-8 の増殖を抑える目的で 3 か月程度のバルガンシクロピルの投与を検討する」という考え方を述べている⁵⁴⁾。

文 献

- 1) Castleman B, Iverson L, Menendez VP : Localized mediastinal lymphnode hyperplasia resembling thymoma. *Cancer* 9 (4) : 822-830, 1956.
- 2) Larroche C, Cacoub P, Soulier J, et al. : Castleman's disease and lymphoma : report of eight cases in HIV-negative patients and literature review. *Am J Hematol* 69 (2) : 119-126, 2002.
- 3) Oksenhendler E, Duarte M, Soulier J, et al. : Multicentric Castleman's disease in HIV infection : a clinical and pathological study of 20 patients. *AIDS* 10 (1) : 61-67, 1996.
- 4) Powles T, Stebbing J, Bazeos A, et al. : The role of immune suppression and HHV-8 in the increasing incidence