

表2. RFPと抗HIV薬の相互作用²³⁾

| 一般名 | 抗HIV薬 | RFP投与量 | コメント |
|---------------------|------------------------------------|--------------|---------------------------------|
| プロテアーゼ阻害薬(必ずRTVと併用) | | | |
| SQV/r | SQV 400mg/RTV 400mg × 2/日 | 通常量(600mg/日) | 薬剤性肝障害のリスクが高い。 (推奨されない) |
| LPV/r | 倍量(4錠×2/日) | 通常量(600mg/日) | 薬剤性肝障害のリスクが高い。 (推奨されない) |
| ATV/r | 禁忌 | | プロテアーゼ阻害薬の 血中濃度が低下する。 |
| DRV/r | | | |
| 非核酸系逆転写酵素阻害薬 | | | |
| EFV | 800mg(増量, 60kg以上) 600mg(60kg以下) | 通常量(600mg/日) | EFVのAUCが22%低下 |
| ETR | 禁忌 | | ETR濃度が著明に低下 |
| NVP | 通常量(200mg×2/日) | 通常量(600mg/日) | NVPのAUCは37~58%低下, Cminは68%低下 |
| インテグラーゼ阻害薬 | | | |
| RAL | 倍量(800mg×2/日)* | 通常量(600mg/日) | RAL濃度は40~61%低下 |
| CCR5阻害薬 | | | |
| MVC | 倍量(600mg×2/日) | 通常量(600mg/日) | MVCのCminは78%低下 |

* : 原文より著者改変 : 血中濃度が低下するため, 倍量(800mg×2/日)を推奨する意見が多い。

SQV : サキナビル, RTV : リトナビル, LPV : ロピナビル, ATV : アタザナビル, DRV : ダルナビル, EFV : エファビレンツ, ETR : エトラビル, NVP : ネビラビン, RAL : ラルテグラビル, MVC : マラビロク

表3. RFBと抗HIV薬の相互作用²³⁾

| 一般名 | 抗HIV薬 | RFB投与量 | コメント |
|--------------------------------------|------------------|-----------------------------|-----------------|
| プロテアーゼ阻害薬 | | | |
| FPV | 通常量(1,400mg×2/日) | 減量 (150mg/日 or 300mg/週3) | |
| NFV | 通常量(1,250mg×2/日) | 減量 (150mg/日 or 300mg/週3) | RFBのAUCは207%上昇 |
| プロテアーゼ阻害薬(RTVと併用) | | | |
| LPV/r | 通常量(2錠×2/日) | 減量 (150mg/日 or 150mg/週3) | RFBのAUCは303%上昇 |
| SQV or IDV or FPV or ATV or DRV/r | 通常量 | 減量 (150mg/日 or 150mg/週3) | RFBのAUCが上昇 |
| 非核酸系逆転写酵素阻害薬 | | | |
| EFV | 通常量(600mg×1/日) | 増量(450~600mg/日) | RFBのAUCが38%低下 |
| ETR | 通常量(200mg×2/日) | 通常量(300mg/日 or 週3) | ETRのCminが45%低下 |
| NVP | 通常量(200mg×2/日) | 通常量(300mg/日 or 週3) | 両者とも血中濃度の変化は少ない |
| インテグラーゼ阻害薬 | | | |
| RAL | 通常量(400mg×2/日) | 通常量(300mg/日 or 週3) | おそらく問題ない。データ少。 |
| CCR5阻害薬 | | | |
| MVC | 通常量(300mg×2/日) | 通常量(300mg/日 or 週3) | おそらく問題ない。データ少。 |

FPV : ホスアンブレナビル, NFV : ネルフィナビル, IDV : インジナビル

結核発症例における HAARTの導入時期について

これまで結核発症例におけるHAARTの導入時期については, まず結核治療を先行させ, HAART開始がある程度遅らせることが多く行われてきたといえる。

抗HIV治療と抗結核治療を同時に行うことの問題点として, ①免疫再構築症候群(immune reconstitution inflammatory syndrome ; IRIS)による結核の症状悪化の可能性, ②HAART薬と抗結核薬の相互作用の問題, ③薬剤内服に関連する有害事象が高率であるため, HAARTを併用すると責任薬剤の同定が困難にな

る、④多数の薬剤内服による毒性増強の可能性が挙げられる。特に、IRISは結核自体の自然な悪化と臨床的に明確に区別することは困難であるため、その頻度や臨床的重要性が過少評価されている可能性がある。HAART開始後3ヵ月以内に発症した結核は死亡率が高いという報告があり、IRISの臨床的重要性を間接的に示唆しているとも考えられる²⁵⁾。IRISは、結核治療開始からHAART開始までの期間が短いほど頻度が高い。南アフリカの検討では、IRISの頻度は全体で12%であったが、結核治療開始2ヵ月以内のHAART開始では32%、1ヵ月以内のHAART開始では70%でIRISがみられたとしている²⁶⁾。

しかしながら、最近、HAART導入を遅らせることにより結核患者の死亡率が上昇するという報告が複数出てきたことから、結核合併例の早期HAART導入を推奨する意見が多くなってきている。2011年のDHHSガイドライン²⁷⁾では、2つのRCT(SAPIT trial, CAMELIA study)の結果を踏まえたうえで、「結核発症例は、全員結核治療開始後8週間以内にHAARTを開始する」こと、特に「CD4数200cells/ μ L未満の患者については結核治療開始後2~4週間以内にHAARTを開始する」ことを推奨する内容へ改訂されている。

Abdool Karimらは、CD4数 \leq 500cells/ μ Lの患者を対象に、HAARTの開始時期に関して結核治療とHAARTを併用する群(結核治療開始後4週以内、あるいは結核治療開始後8~12週)と結核治療終了後までHAARTを遅らせる群(結核治療開始後24~28週)に

無作為割り付けして検討を行った(SAPIT trial)。その結果、結核治療中にHAARTを導入することで56%の死亡率の減少がみられたと報告した²⁸⁾。この結果を受け、本RCTは途中で「結核治療開始後24~28週」群への症例のエントリーを中止した。ただし、この検討結果の解釈においては問題点がないわけではない(表4)。今回の解析結果をそのまま先進国における適切な医療へ一般化することが果たして妥当なのか、慎重に検討する必要があるように思われる。SAPIT trialは、その後「結核治療開始後4週以内」群、「結核治療開始後8~12週」群への症例エントリーが継続され、その結果が2011年の「レトロウイルスと日和見感染症に関する学会(CROI)」で報告されている²⁹⁾。「結核治療開始後4週以内」にHAART導入した群(n=214)と「結核治療開始後8~12週」に導入した群(n=215)の比較検討では、「AIDS関連疾患あるいは死亡」は、それぞれ6.9 vs 7.8/100人年で両群間に有意差を認めなかった。ただし、CD4数 $<$ 50cells/ μ Lの群に限定すると、それぞれ15.5%、26.6%であり、早期に治療したほうがイベント発症率が有意に低かった(p=0.02)。一方、IRISは「結核治療開始後4週以内」に治療を導入した群で有意に発症頻度が高かった(11% vs 5%, p=0.009)。

もう1つのRCT(CAMELIA study)は、カンボジアで行われている。結核治療開始後2週、あるいは8週時点でHAARTを導入する群へ無作為割り付けを行った。その結果、前者では17.8%(59/332)、後者では27.4%(90/329)が死亡し、その差は有意だったとして

表4. SAPIT trial²⁸⁾における問題点

| |
|--|
| 1. 死亡率が高すぎる? |
| 「結核治療開始後12週以内」までに導入した群: 5.4% (25/467) |
| 「結核治療開始後24~28週」に導入した群: 12.7% (27/213) |
| * 死因が明記されているもののうち、2例は結核死、6例は呼吸不全と記載 →これらの合計8例(32%)については、IRISの関与が否定できない。 |
| 2. 検討症例の多くが結核再治療例 |
| 全体の3分の1を占めている(33.9%, 174/514)。 |
| 結核治療自体の成功率が低い。 |
| 「結核治療開始後12週以内」までに導入した群: 57.7% (198/343) |
| 「結核治療開始後24~28週」に導入した群: 57.3% (98/171) |
| 3. 抗結核薬のアドヒアランスが不良 |
| Successful completion(処方85%以上を内服)の割合 |
| 「結核治療開始後12週以内」までに導入した群: 16.9% (58/343) |
| 「結核治療開始後24~28週」に導入した群: 12.3% (21/171) |

表5. HIV合併結核のHAART導入時期に関する主な報告

| 報告 | デザイン | HAART導入時期 | 死亡率 | コメント |
|---|---|--|---|---|
| J Acquir Immune Defic Syndr 43 : 42, 2006 | レトロスペクティブ n=1,003 タイ | anytime | 11.3% (> 6 ヶ月) vs 4.1% (< 6 ヶ月) p=0.018 | 表6にHAART導入時のCD4ごとの死亡率をまとめた |
| J Int AIDS Soc 12 : 14, 2009 | レトロスペクティブ n=69 イラン | Group 1 : CD4<200→8週 Group 2 : CD4<100→2週 100<CD4<200→8週 | CD4<100の群で, 27.7% (Group 1) vs 4.5% (Group 2) p=0.03 | Group 1は2002年~2005年, Group 2は2005年~2006年の症例を解析 (両群の時期が異なっている) |
| J Acquir Immune Defic Syndr 50 : 148, 2009 | レトロスペクティブ +プロスペクティブ n=313 スペイン | < 2 ヶ月 vs ≥ 3 ヶ月 | 9.3% (< 2 ヶ月) vs 19.7% (≥ 3 ヶ月) p=0.011 | ≥ 3 ヶ月群の具体的なHAART開始時期は明示されていない |
| N Engl J Med 362 : 697, 2010 (SAPIT trial) | RCT n=642 南アフリカ | < 3 ヶ月 vs 6~7 ヶ月 | 5.4/100PY (< 3 ヶ月) vs 12.1/100PY (6~7 ヶ月) p=0.003 | IRISの頻度 12.4% (< 3 ヶ月) vs 3.8% (6~7 ヶ月) p<0.001 |
| XVIII International AIDS Conference, Abstract THLB106 (CAMELIA study) | RCT n=661 カンボジア | 2週 vs 8週 | 8.28/100PY (2週) vs 13.77/100PY (8週) p=0.002 | IRISの頻度 4.03/100PY (2週) vs 1.44/100PY (8週) p<0.001 |

いる。本検討は、本稿執筆時点(2011年3月)でまだ論文化されておらず、詳細な情報は不明である。

表5に、これまでの関連報告の概要をまとめた。多くの検討でHAART開始を結核治療終了まで待つことは予後不良と関連しているという結果となっており、問題は結核治療中のどの時点でHAARTを導入するかという点に絞られてきている印象がある。

Manosuthiらの検討では、HAARTを結核治療開始後6ヵ月以内に開始することで、それ以後に開始する群に比べて有意に生存率が向上することを示した³⁰⁾。しかし、論文中のデータを抽出して筆者が作成した治療開始時期ごとの死亡率を示した表6をみると、6ヵ月以内にHAARTを導入した場合はそれより早めに導入しても生存率に大きな違いはない。結核治療開始後4~6ヵ月にHAARTを導入した場合が、最も低い死亡率(2.2%)になっているのも興味深い。一方、9ヵ月以降に導入した場合には明らかな死亡率上昇がみられている。

先進国でのHIV合併結核治療の参考データとして、当科(国立国際医療研究センター病院エイズ治療・研究開発センター)で経験した129例についての臨床的検討結果を提示する¹⁾。診断時のCD4数は165.3±158.3cells/μLであり、108例(83.7%)で肺外病変を認

表6. HAART開始時期と死亡率(n=411)

| | 開始時期 | 死亡率 |
|------------------|---------|----------------|
| 1 | < 2 ヶ月 | 4.2% (4/95) |
| 2 | < 4 ヶ月 | 4.7% (7/150) |
| 3 | < 6 ヶ月 | 4.1% (8/195) |
| 4 | < 9 ヶ月 | 4.8% (13/269) |
| 5 | < 12 ヶ月 | 5.6% (17/305) |
| 6 | ≥ 12 ヶ月 | 12.3% (13/106) |
| 上記データより開始時期ごとに算出 | | |
| 1' | < 2 ヶ月 | 4.2% (4/95) |
| 2' | 2~4 ヶ月 | 5.5% (3/55) |
| 3' | 4~6 ヶ月 | 2.2% (1/45) |
| 4' | 6~9 ヶ月 | 6.8% (5/74) |
| 5' | 9~12 ヶ月 | 11.1% (4/36) |
| 6' | ≥ 12 ヶ月 | 12.3% (13/106) |

(文献30)より筆者作成)

め、27例(20.9%)は粟粒結核であった。結核発病2年後までに4例が死亡し、全体の死亡率は3.1%であった。死亡4例のうち3例は、それぞれ結核発病0ヵ月後(悪性リンパ腫)、1ヵ月後(単純ヘルペスウイルスによる出血性腸炎)、3ヵ月後(子宮頸癌)にHAARTが導入されたが、いずれも原疾患により死亡した。残りの1例は末期肝硬変例のためHAARTが導入できず、原疾患で死亡していた。結核死は1例もなかった。129例のうち24例は結核発症時HAART導入中であり、

残りの105例のうち、その後HAARTが導入され経過が観察できている74例の検討では、結核治療後12週未満のHAART導入が14例(18.9%)、12~24週未満での導入が30例(40.5%)、24~28週未満での導入が11例(14.9%)、28週以降が19例(25.7%)であった。12週未満でのHAART導入では21.4%(3/14)でIRISがみられ、12~24週未満で6.7%(2/30)、24週以降では0%(0/30)であった。

おわりに

DHHSのHIV治療ガイドラインが改訂されたことにより、今後、結核合併症例への早期HAART導入が行われるようになれば、IRISや薬剤の有害事象の頻度上昇が問題になってくる可能性がある。早期のHAART導入が、果たして先進国においても途上国と同様なメリットをもたらすのか否か、今後の展開に注目したい。

文献

- 1) Rana FS, Hawken MP, Mwachari C, et al : Autopsy study of HIV-1-positive and HIV-1-negative adult medical patients in Nairobi, Kenya. *J Acquir Immune Defic Syndr* **24** : 23-29, 2000
- 2) Friedman LN, Williams MT, Singh TP, et al : Tuberculosis, AIDS, and death among substance abusers on welfare in New York City. *N Engl J Med* **334** : 828-833, 1996
- 3) Gordin FM, Nelson ET, Matts JP, et al : The impact of human immunodeficiency virus infection on drug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* **154** : 1478-1483, 1996
- 4) Shah NS, Pratt R, Armstrong L, et al : Extensively drug-resistant tuberculosis in the United States, 1993-2007. *JAMA* **300** : 2153-2160, 2008
- 5) Kliiman K, Altraja A : Predictors of extensively drug-resistant pulmonary tuberculosis. *Ann Intern Med* **150** : 766-775, 2009
- 6) Gandhi NR, Shah NS, Andrews JR, et al : HIV coinfection in multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis results in high early mortality. *Am J Respir Crit Care Med* **181** : 80-86, 2010
- 7) Dheda K, Shean K, Zumla A, et al : Early treatment outcomes and HIV status of patients with extensively drug-resistant tuberculosis in South Africa ; a retrospective cohort study. *Lancet* **375** : 1798-1807, 2010
- 8) Sandman L, Schluger NW, Davidow AL, et al : Risk factors for rifampin-monoresistant tuberculosis ; a case-control study. *Am J Respir Crit Care Med* **159** : 468-472, 1999
- 9) Bradford WZ, Martin JN, Reingold AL, et al : The changing epidemiology of acquired drug-resistant tuberculosis in San Francisco, USA. *Lancet* **348** : 928-931, 1996
- 10) Weiner M, Benator D, Burman W, et al : Association between acquired rifamycin resistance and the pharmacokinetics of rifabutin and isoniazid among patients with HIV and tuberculosis. *Clin Infect Dis* **40** : 1481-1491, 2005
- 11) 千葉明生, 田沼順子, 橋本亜希, 他 : 当センターのHIV感染者における結核症例の検討. 第24回日本エイズ学会学術集会・総会, 抄録O8-041, 東京, 2010
- 12) Jones BE, Young SM, Antoniskis D, et al : Relationship of the manifestations of tuberculosis to CD4 cell counts in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am Rev Respir Dis* **148** : 1292-1297, 1993
- 13) Brock I, Ruhwald M, Lundgren B, et al : Latent tuberculosis in HIV positive, diagnosed by the M. tuberculosis specific interferon-gamma test. *Respir Res* **7** : 56, 2006
- 14) Richeldi L, Losi M, D'Amico R, et al : Performance of tests for latent tuberculosis in different groups of immunocompromised patients. *Chest* **136** : 198-204, 2009
- 15) Dheda K, Davids V, Lenders L, et al : Clinical utility of a commercial LAM-ELISA assay for TB diagnosis in HIV-infected patients using urine and sputum samples. *PLoS One* **5** : e9848, 2010
- 16) Perriens JH, St Louis ME, Mukadi YB, et al : Pulmonary tuberculosis in HIV-infected patients in Zaire. A controlled trial of treatment for either 6 or 12 months. *N Engl J Med* **332** : 779-784, 1995
- 17) Swaminathan S, Narendran G, Venkatesan P, et al : Efficacy of a 6-month versus 9-month intermittent treatment regimen in HIV-infected patients with tuberculosis ; a randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* **181** : 743-751, 2010
- 18) Pozniak AL, Miller RF, Lipman MC, et al : BHIVA treatment guidelines for tuberculosis (TB) /HIV infection 2005. *HIV Med* **6**(Suppl. 2) : 62-83, 2005
- 19) Hakim JG, Ternouth I, Mushangi E, et al : Double blind randomised placebo controlled trial of adjunctive prednisolone in the treatment of effusive tuberculous pericarditis in HIV seropositive patients. *Heart* **84** : 183-188, 2000
- 20) Elliott AM, Luzze H, Quigley MA, et al : A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the use of prednisolone as an adjunct to treatment in HIV-1-associated pleural tuberculosis. *J Infect Dis* **190** :

- 869-878, 2004
- 21) Thwaites GE, Nguyen DB, Nguyen HD, et al : Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. *N Engl J Med* **351** : 1741-1751, 2004
 - 22) McGregor MM, Olliaro P, Wolmarans L, et al : Efficacy and safety of rifabutin in the treatment of patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* **154** : 1462-1467, 1996
 - 23) CDC : Managing Drug Interactions in the Treatment of HIV-Related Tuberculosis (http://www.cdc.gov/tb/publications/guidelines/TB_HIV_Drugs/default.htm)
 - 24) Boulanger C, Hollender E, Farrell K, et al : Pharmacokinetic evaluation of rifabutin in combination with lopinavir-ritonavir in patients with HIV infection and active tuberculosis. *Clin Infect Dis* **49** : 1305-1311, 2009
 - 25) Koenig SP, Riviere C, Leger P, et al : High mortality among patients with AIDS who received a diagnosis of tuberculosis in the first 3 months of antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* **48** : 829-831, 2009
 - 26) Lawn SD, Myer L, Bekker LG, et al : Tuberculosis-associated immune reconstitution disease ; incidence, risk factors and impact in an antiretroviral treatment service in South Africa. *AIDS* **21** : 335-341, 2007
 - 27) Department of Health and Human Services Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Jan 10, 2011 (<http://www.aidsinfo.nih.gov/Guidelines/GuidelineDetail.aspx?GuidelineID=7>)
 - 28) Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, et al : Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. *N Engl J Med* **362** : 697-706, 2010
 - 29) Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, et al : Optimal Timing of ART during TB Therapy ; findings of the SAPIt Trial. 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2011 ; Abstract #39LB
 - 30) Manosuthi W, Chottanapand S, Thongyen S, et al : Survival rate and risk factors of mortality among HIV/tuberculosis-coinfected patients with and without antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* **43** : 42-46, 2006

第24回日本エイズ学会シンポジウム記録

シンポジウム「HIV感染と腫瘍」

AIDS-Associated Neoplasms

座長：

照屋 勝治 ((独)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)

シンポジスト：

岡田 誠治 (熊本大学エイズ学センター)

川名 敬 (東京大学医学部産科婦人科)

加藤 哲朗 (東京慈恵会医科大学感染制御部)

佐原力三郎 (社会保険中央総合病院大腸肛門病センター)

シンポジウムのねらい

抗 HIV 治療の進歩により HIV 患者の生命予後は改善し、これまで問題とされてきたいわゆる日和見感染症の頻度は劇的に減少した。これに伴い、相対的に HIV 患者における悪性腫瘍の予防、診断、治療の重要性がクローズアップされるようになってきている。

日本では HIV 感染の診断の遅れが依然として問題であり、現在も報告症例の 3 割弱がエイズ発症後に診断されている状況であるが、悪性リンパ腫でエイズを発症する症例が少なくない。今後の HIV 患者の急増に伴い、HIV 合併悪性リンパ腫例が増加する可能性が高いと考えられ、この場合の予後は必ずしも良好ではないことが知られている。

またパピローマウイルス (HPV) 感染に関連した子宮頸癌や肛門癌、尖圭コンジローマといった腫瘍も、これから増加する可能性に注意が必要である。尖圭コンジローマは悪性腫瘍ではないものの、HIV 感染による免疫不全を反映して、巨大あるいは無数に多発する重症型として臨床現場でしばしば遭遇するようになった。

さらに予後の改善に伴う患者の高齢化も相まって、他の悪性腫瘍合併例の増加が問題となってきている。カボジ肉腫や非ホジキンリンパ腫、侵襲性子宮頸癌、パーキットリンパ腫、脳原発リンパ腫といった AIDS 指標疾患はもちろん、いくつかの非 AIDS 指標悪性腫瘍も、HIV 感染による免疫能低下により有意にリスクが上昇することが指摘されている。

以上を踏まえ、本シンポジウムでは、悪性リンパ腫、HPV 関連癌、非エイズ指標悪性腫瘍、尖圭コンジローマをテーマに 4 人の演者に解説していただいた。

本邦におけるエイズ関連悪性リンパ腫の現状と課題

岡田誠治 (熊本大学エイズ学研究センター)

Actual status of AIDS-related malignant lymphoma in Japan
Seiji OKADA

抗 HIV-1 薬の開発と多剤併用療法 (highly active anti-retroviral therapy ; HAART) の普及により、HIV-1 感染者の予後は劇的な改善を認めている。治療の長期化に伴い、循環器疾患、代謝性疾患、肝疾患とともに、悪性腫瘍の合併が増加している。特にエイズ関連悪性リンパ腫 (AIDS-related malignant lymphoma : エイズリンパ腫) は、HIV-1 感染者に合併する悪性腫瘍のうち最も多いものの一つであり、最近、HIV-1 感染者の長期予後を脅かす問題としてクローズアップされている。HIV-1 感染者に合併するリンパ腫はそのほとんどが B 細胞性リンパ腫であり、特に、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (Diffuse large B cell lymphoma : DLBCL) とパーキットリンパ腫が多い。HAART の普及に伴い、DLBCL と原発性中枢神経リンパ腫の合併率は減少しており、代わってパーキットリンパ腫の頻度が増加している (表 1)。本邦においては、HIV-1 感染者の増加と共に非ホジキン病を発症する患者数は増加している。

HIV-1 感染者に合併する悪性腫瘍の多くは感染症に起因するが、エイズリンパ腫においても Epstein Barr virus (EBV) 感染によるものが多く認められる。特に HIV-1 感染者の脳原発悪性リンパ腫とホジキンリンパ腫ではほぼ 100% に

著者連絡先：照屋勝治 (〒162-8655 東京都新宿区戸山 1-21-1
(独)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)

2011 年 4 月 12 日受付

表 1 エイズ関連悪性リンパ腫における免疫不全状態と EBV 感染

| 悪性リンパ腫の病型 | 免疫不全 | 頻度 | EBV 陽性率 |
|------------------------|------|-----|---------|
| ・全身性非ホジキンリンパ腫 | | | |
| バーキットリンパ腫 | 軽度 | 55% | |
| 古典的バーキットリンパ腫 | | 30% | 30% |
| 形質細胞様分化所見を伴うバーキットリンパ腫 | | 20% | 50-70% |
| 非定型的バーキットリンパ腫 | | <5% | 30-50% |
| び慢性大細胞性B細胞リンパ腫 (DLBCL) | | 30% | |
| 胚中心芽球型 | 軽度 | 20% | 30-40% |
| 免疫芽球型 | 高度 | 10% | 90-100% |
| ・原発性中枢神経リンパ腫 | 高度 | <5% | 100% |
| ・原発性滲出液リンパ腫 | 高度 | <5% | 90% |
| ・口腔形質芽球性リンパ腫 | 高度 | <5% | 50% |
| ・ホジキン病 | 軽度 | | 100% |

EBV 感染が認められる。ホジキンリンパ腫は、むしろ HIV-1 のコントロールが良好な例に多く認められており、その病因は不明である。一方で、DLBCL やバーキットリンパ腫においては EBV 陽性率は半数程度であり、EBV 感染以外の原因が考えられている。原発性滲出性リンパ腫は、カポジ肉腫の原因ウイルスでもある HHV-8 の潜伏感染が病因であるが、その約 90% に EBV 感染が合併している。

エイズに合併する悪性リンパ腫は悪性度が高いものが多く、様々なエイズ特有の合併症を伴うため、しばしば治療が困難となる。永井らによる全国調査の結果、本邦においては標準的治療法が確立しておらず、担当医が治療に苦慮していることが明らかにされた (Int J Hematol 87 : 442, 2008)。その結果を踏まえて、味澤らは「エイズ関連非ホジキンリンパ腫 (ARNHL) 治療の手引き」を作成した (日本エイズ学会誌 11 : 108-125, 2009)。しかし、薬剤相互作用の少ないインテグラーゼ阻害薬 (Raltegravir) の登場など、毎年新たな抗 HIV-1 薬が開発されていることから、常に最新情報をもとにした化学療法と抗 HIV-1 薬の選択が必要となっており、治療の手引きの Up-to-date な改訂が必要である。最近、エイズリンパ腫の多施設共同臨床試験が開始されており、本邦におけるエイズリンパ腫治療標準化の体制が整いつつある。

本邦においては、エイズ発症まで HIV 感染に気がつかない例が約 30% に認められる。その中で原発性中枢神経リンパ腫や非ホジキン病を初発症状として来院し、HIV 感染に気がつかない場合があり注意が必要である。原発性

中枢神経リンパ腫と非ホジキンリンパ腫の一部は免疫不全に伴うリンパ腫であり、HIV 感染を適切にコントロールしていれば発症予防が可能であると考えられている。原発性中枢神経リンパ腫は、EB ウィルス感染を原因とし、主に進行した HIV-1 感染症に合併する。HAART 及び放射線療法が有効であるが、再発率も高く予後不良である。本邦においては、HAART 併用下の全脳照射 (30Gy) で生命予後の改善を認めているが、晩発性白質脳症の合併が問題となっている。近年、大量メソトレキセート療法などの全身的な抗癌剤療法が試みられつつあるが、全身的な副作用や合併症が多く、本邦における治療例は少ない。今後、QOL (Quality of Life) を考慮した治療の標準化が必要であると思われる。

エイズリンパ腫の予後は HAART 併用下の化学療法で改善を認めているが、治療にあたっては、日和見感染症と抗 HIV-1 薬・抗腫瘍薬・日和見感染治療薬等の薬剤相互作用について、十分な注意が必要である。また、エイズリンパ腫の治療には、感染症科・血液科をはじめとする複数の診療科が関わるが多いため、その有機的な連携が重要であり、更に、専門看護師・専門薬剤師・医療ソーシャルワーカー・臨床心理士などの専門家を加えたチームでの集学的治療体制の構築が必要である。

HPV ワクチンの導入と HPV 関連癌の予防の可能性

川名 敬 (東京大学医学部産科婦人科学)

HPV Vaccine preventable diseases including HPV-related cancer
Kei KAWANA

1. はじめに

ヒトパピローマウイルス (HPV) は性交経験があれば男女を問わずだれでも感染することから、HPV 感染と関連性のある疾患 (HPV 関連疾患) は誰でも発症しうる。そして HIV 感染者では HPV 関連疾患が持続し、増悪しやすいことが知られている。HPV 関連疾患で最も重要なものは子宮頸癌であることは言うまでもないが、それ以外にも多くの HPV 関連疾患があり、HPV ワクチンによって予防しうる。尖圭コンジローマや肛門癌は HIV 感染者の代表的な HPV 関連疾患であり、男性の疾患予防効果も証明され、HPV ワクチンの男性への接種が始まっている。

2. HPV ワクチンで予防しうる悪性腫瘍

HPV は、ヒトにだけ感染する最も小型な DNA ウイルスである。ウイルス遺伝子はたった 8 つしかない。粘膜型 HPV は、性的接触によって生殖器粘膜や外陰部皮膚に感染する。湯船や銭湯で感染することはない。性活動の多様化によって性行為感染 sexually transmission による HPV 感染は様々な粘膜におよぶ (図 1)。粘膜型 HPV は関連する疾患によって大きく 2 つに分けられる。子宮頸癌をはじめとする HPV 関連癌から検出される HPV をハイリスク (high-risk) HPV と呼び、16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 66, 68 型が代表的なハイリスク HPV である¹⁾。尖圭コ

ンジローマなどの良性乳頭腫から検出される HPV をローリスク (low-risk) HPV と呼び、HPV6, 11, 42, 43, 44 が挙げられる。

ハイリスク HPV が様々な粘膜に感染すると、それぞれの臓器の粘膜内に上皮内腫瘍 intraepithelial lesion : IN (癌の前駆病変) を形成し、更にその一部が癌となる²⁾。したがって、HPV 関連癌と呼ばれるものは図 1 に示すように多岐にわたる。ハイリスク HPV は、どの臓器粘膜に感染しても、子宮頸癌と同じように癌化に関与しているわけである。

HIV 感染者では、HPV 関連疾患は増悪することがわかっている³⁾。そのような観点から、HIV 感染者においては、HPV 関連癌は脅威となっている。実際、米国のデータによると、男女合わせた HPV 関連癌をすべてまとめると、年間約 20000 人の HPV 関連癌の罹患者が増加している。年間約 10000 人が子宮頸癌に罹患しているの、子宮頸癌と同じ数だけの患者が子宮頸癌以外の HPV 関連癌に罹患していることになる³⁾。

子宮頸癌以外の HPV 関連癌において HPV が寄与する癌のほとんどが HPV16/18 が原因である (図 1)。HPV16/18 感染を予防できる HPV ワクチンによる疾患予防のインパクトは子宮頸癌よりも他の HPV 関連癌の方が高いと言える。つまり HPV16/18 の感染を予防すれば、少なくとも HPV に起因する肛門癌、陰癌、咽頭癌、外陰癌、陰茎癌の大部分は撲滅できると期待される²⁾。特に肛門癌は癌全体の大部分が HPV16/18 に起因するので、HPV ワクチンの意義が大きい。そのようなことから米国では HPV (4 価) ワクチンの適応症として、最近になって子宮頸癌、外陰癌、陰癌

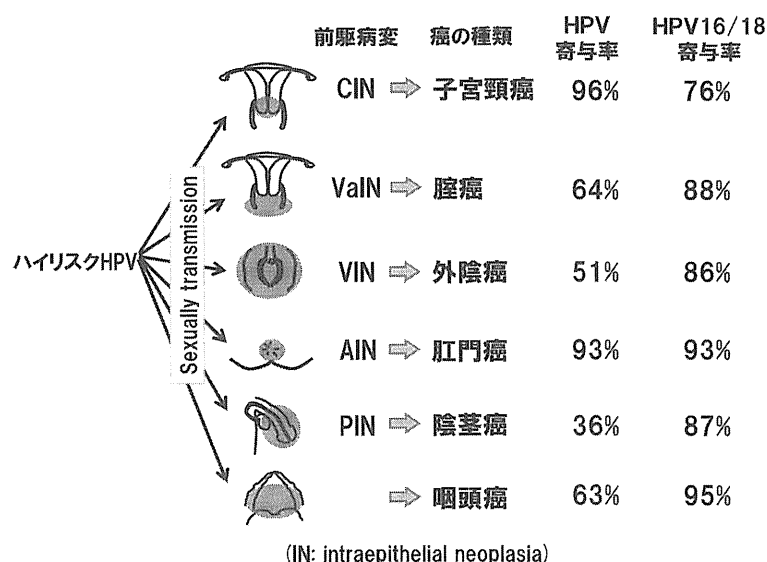


図 1 ハイリスク HPV に関連する癌

に加えて肛門癌が承認された。

3. HPV ワクチンで予防しうる良性疾患：尖圭コンジローマ

HPV ワクチンの重要な予防可能疾患に尖圭コンジローマがある。尖圭コンジローマ罹患者は女性の場合は 10-20 歳代の若年者が主体であり、一度罹患すると再発を繰り返す。これらの点から尖圭コンジローマは、命に関わる疾患ではないものの（稀に悪性転化するが）、特に若年女性にとって脅威となる疾患である。しかし HPV6/11 陽性者（感染者）のうち、尖圭コンジローマを発症している有病者は約 25% に過ぎない⁴⁾。尖圭コンジローマを発病していない HPV6/11 の不顕性感染者が実際には尖圭コンジローマ罹患者の 4 倍いることになる。

4. HPV4 価ワクチンの有効性

このように HPV ワクチン、特に HPV6/11/16/18 の感染を予防できる HPV4 価ワクチンの導入によって多くの疾患を予防できる。図 2 に HPV4 価ワクチンによって予防しうる疾患（VPD）を列挙した。適応症になっていない男性の陰茎癌についても HPV4 価ワクチンの有意な疾患予防効果が示されていることから、罹患者数の減少が十分に期待できる。しかも HPV4 価ワクチンの臨床試験は男性に対しても施行されている。男性の尖圭コンジローマでも HPV ワクチンの疾患予防効果が明確となり⁹⁾、男性への接種が承認・推奨されるようになった。米国では、9-26 歳の男女に HPV4 価ワクチンの接種が推奨され、導入されている。ちなみに現在日本で使用できる HPV2 価ワクチンは、男性への接種は国内外で承認されていない。

HPV4 価ワクチン（ガーダシル[®]）の 16-26 歳を対象にした 3 つの大規模臨床試験（世界数十か国）を統合して解析されている⁵⁻⁷⁾。14 タイプの HPV-DNA が陰性かつワクチンタイプ（6/11/16/18）の抗体が陰性である集団を“未感染者の集団”（per-protocol efficacy : PPE 群）とし、PPE 群では、HPV6/11/16/18 のいずれかに起因する各臓器の前癌病変

HPV16/18

- ・子宮頸癌
- ・子宮頸部上皮内腫瘍 CIN1-3
- ・肛門癌
- ・肛門上皮内腫瘍 AIN1-3
- ・陰癌
- ・陰上皮内腫瘍 VaIN2-3
- ・外陰癌
- ・外陰上皮内腫瘍 VIN2-3
- ・陰茎癌
- ・陰茎上皮内腫瘍 PIN2-3
- ・咽頭癌

HPV6/11

- ・尖圭コンジローマ
- ・若年性再発性呼吸器乳頭腫症（JORRP）
- ・成人再発性呼吸器乳頭腫症（RRP）

太字：4 価ワクチンが米国で承認されている適応症

図 2 HPV4 価ワクチンによって予防しうる疾患

対象：16～26 歳女性

追跡期間：3.5～4 年

| | ワクチン群 | | プラセボ群 | | 予防効果 (%) | 95% 信頼区間 |
|-------------|-------|-------|-------|-------|-------------|----------|
| | n | cases | n | cases | | |
| PPE 群 | | | | | | |
| CIN2/3, AIS | 7,864 | 2 | 7,865 | 110 | 98.2 | 93,100 |
| VIN2/3 | 7,900 | 0 | 7,902 | 13 | 100 | 67,100 |
| VaIN2/3 | 7,900 | 0 | 7,902 | 10 | 100 | 55,100 |
| 尖圭コンジローマ | 4,689 | 5 | 4,735 | 140 | 96.4 | 91,99 |
| ITT 群 | | | | | | |
| CIN2/3, AIS | 8,823 | 142 | 8,860 | 293 | 51.5 | 40,60 |
| VIN2/3 | 8,956 | 8 | 8,969 | 30 | 73.3 | 40,89 |
| VaIN2/3 | 8,956 | 2 | 8,969 | 14 | 85.7 | 38,98 |
| 尖圭コンジローマ | 8,689 | 63 | 8,702 | 305 | 79.5 | 73,85 |

図 3 HPV4 価ワクチンによる HPV6/11/16/18 に起因する疾患予防効果

(CIN2/3, AIS, VIN2/3, VaIN2/3) の発症をほぼ 100% 予防していることがわかる (図 3)。この結果から、絶対的な HPV 未感染者である学童女子に HPV ワクチンを接種すれば、HPV6/11 による尖圭コンジローマ、HPV16/18 による子宮頸癌、外陰癌、膣癌はほぼ撲滅できると推察される。一方、ワクチンタイプの既感染者、有病者などを含む一般集団 (intention-to-treat: ITT 群) では、ワクチン群にも評価疾患が発生しているため、予防効果としては子宮頸部疾患で約 50%、外陰、膣疾患で 70-80% と低下してしまう。

豪州では、2007 年から HPV4 価ワクチン (ガーダシル[®]) の集団接種を 12-18 歳の学童女子に行い、更に 15-26 歳の女性に 2 年間の無料接種キャンペーンを実施した。その結果、豪州ではすでに尖圭コンジローマ患者が減少していることが報告されている^{8,9)}。すでに疾患予防効果が目に見えて現れていることは大きなインパクトがあると言える。HPV16/18 に起因する癌が大部分を占めている肛門癌についても疾患の減少効果がしやすいのではないかと思われる。

参考文献

- 1) zur Hausen H : Papillomavirus and cancer : from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer* 2 : 342-350, 2002.
- 2) Gillison ML, Chaturvedi AK, Lowy DR : HPV prophylactic vaccine and the potential prevention of noncervical cancers in both men and women. *Cancer*, 113 : 3036-3046, 2008.
- 3) Ellerbrock TV, Chiasson MA, Bush TJ, Sun XW, Sawo D, Brudney K, Wright TC Jr : Incidence of cervical squamous intraepithelial lesions in HIV-infected women. *JAMA* 283 : 1031-1037, 2000.
- 4) Mao C et al : Clinical findings among young women with genital human papillomavirus infection. *Am J Obstet Gynecol* 188: 677-684, 2003.
- 5) CDC : FDA licensure of quadrivalent HPV vaccine (HPV4, Gardasil) for use in males and guidance from the ACIP. *MMWR* 59 (20), 2010.
- 6) Kjaer SK et al : A pooled analysis of continued prophylactic efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6/11/16/18) vaccine against high-grade cervical and external genital lesions. *Cancer Prev Res* 2 : 868-878, 2009.
- 7) Muñoz N et al : Impact of Human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 vaccine on all HPV-associated genital diseases in young women. *J Natl Cancer Inst* 102 : 325-339, 2010.
- 8) Donovan B et al : Quadrivalent human papillomavirus vaccination and trends in genital warts in Australia: analysis of national sentinel surveillance data. *Lancet Infect Dis*,

E-pub, 2010.

- 9) Fairley CK et al : Rapid decline in presentations of genital warts after the implementation of a national quadrivalent human papillomavirus vaccination programme for young women. *Sex Transm Infect* 85 : 499-502, 2009.

非 AIDS 指標悪性腫瘍

加藤哲朗 (東京慈恵会医科大学 感染制御部)

Non-AIDS defining Malignancy

Tetsuro KATO

1. はじめに

近年の抗 HIV 療法 (highly active antiretroviral therapy, HAART あるいは antiretroviral therapy, ART) は HIV 感染症患者の予後を改善させ、患者も長期生存が期待できる時代となった¹⁾。しかし一方で各種長期合併症が新たに問題となっている。なかでも HIV 感染症患者の悪性腫瘍の問題は管理が複雑であり、また予後を規定しうる疾患であるため特に重要である。

HIV 感染症患者に発生する悪性腫瘍は大きく二つに分類される (表 2)。一つは AIDS 指標悪性腫瘍 (AIDS-Defining Malignancies ; ADM あるいは AIDS-Defining Cancers ; ADC) であり、カポジ肉腫、原発性脳リンパ腫、全身性非ホジキンリンパ腫、浸潤性子宮頸癌が含まれる。もう一つは非 AIDS 指標悪性腫瘍 (Non-AIDS-Defining Malignancies ; NADM あるいは Non-AIDS-Defining Cancers ; NADC) である。この NADM の中には肛門癌、ホジキンリンパ腫、原発性肺癌、肝細胞癌、精巣腫瘍、頭頸部癌などが含まれる。これらの腫瘍は非 HIV 感染症患者にも発症しうるが、HIV 感染症患者において、より発生頻度が高いことが近年の報告から明らかとなった²⁾。HIV 感染症患者の長期生存が可能となった現在、この問題の重要性が増してきている。本稿では HIV 感染症における NADM の特徴などについて概説する。

2. 非 AIDS 指標悪性腫瘍の頻度

現在 ART により HIV 感染症のコントロール及び免疫力の回復が可能となり、これが悪性腫瘍の発症の頻度にどのような影響を与えるかが注目されていたが、各種報告によるとそれは ADM と NADM によって異なっていることが示された。ART によって、カポジ肉腫と一部の非ホジキンリンパ腫の頻度は減少しているものの、NADM に関しては減少していないとしている²⁾。また NADM の発生頻度が非 HIV 感染症患者に比して有意に高く、特に肛門癌、原発性肺癌、肝細胞癌、ホジキンリンパ腫は、HAART が確立された時代において有意に増加している。

表 2 HIV 感染症患者に見られる悪性腫瘍

| |
|---|
| AIDS 指標悪性腫瘍 (AIDS-Defining Malignancies ; ADM または AIDS-Defining Cancers ; ADC) |
| ・カポジ肉腫 |
| ・非ホジキンリンパ腫 (中枢神経系, 全身性) |
| ・浸潤性子宮頸癌 |
| 非 AIDS 指標悪性腫瘍 (Non-ADM, NADM または NADC) |
| ・肛門癌 (HPV 関連悪性腫瘍) |
| ・ホジキンリンパ腫 |
| ・原発性肺癌 |
| ・肝細胞癌 |
| ・精巣腫瘍 (セミノーマ) |
| ・頭頸部癌 |
| ・多発性骨髄腫, 白血病 |
| ・皮膚癌 (基底細胞癌, 有棘細胞癌, メラノーマ) |
| ・口腔癌, 結膜癌など |

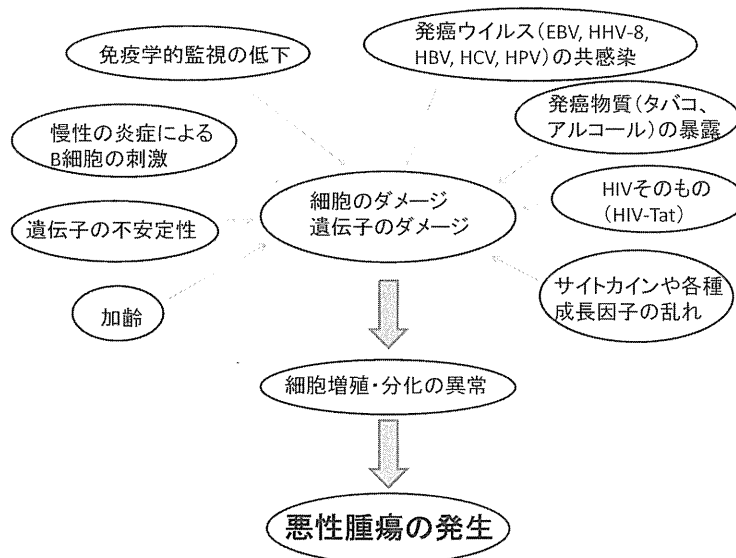


図 4 HIV 感染症患者における悪性腫瘍のリスク因子

また NADM 患者の背景因子を解析してみると, AIDS 発症群, CD4 陽性リンパ球数の最低値が 200 未満, ART 施行群, HIV と診断されて 5 年以上の群で Hazard Ratio が高いことが報告されている³⁾。さらに HIV 感染症患者の死因として悪性腫瘍が増加していることも報告されている。以上のように HIV 感染症患者における NADM の問題は避けられない状況になっている。

3. NADM 発症にかかわる因子・原因

HIV 感染症患者に悪性腫瘍が発生する原因は単一では

なく, さまざまな因子が複雑に関係している (図 4)⁴⁾。

HIV 感染症患者では腫瘍免疫の低下, 各種発癌ウイルス (EBV, HHV-8, HBV, HCV, HPV) の共感染, さらに HIV そのものの関与⁵⁾や, HIV 感染症患者での遺伝子の不安定性の頻度が高いこと⁶⁾も指摘されている。他に環境的な要因として, タバコやアルコール, 日光の暴露が挙げられる。特にタバコに関しては各種悪性腫瘍のリスク因子であるだけでなく, HIV 感染症患者では非 HIV 感染症患者に比して喫煙率が高いことも悪性腫瘍の発症頻度の高さに寄与し

ているものと思われる。このようにさまざまなファクターが関わっており、多方面からの介入が重要である。

4. NADMの臨床的特徴と治療時（主に化学療法時）の注意点

NADMを併発したHIV感染症患者の臨床的な特徴、また実際に診療に関わる際の注意点として、非HIV患者に比して①より若年で発症、②高悪性度の腫瘍の頻度が高い、③進行期（遠隔転移を伴う）が多い、④治療に抵抗性で予後不良、が挙げられる。従って特に進行期の悪性腫瘍の場合は治療のメリット・デメリットを熟考し、治療方針を決定すべきである。

また実際の治療の際の問題点として、a) HIV感染症や合併症によるPSの低下があること、b) 手術合併症の頻度増加のリスク（特にCD4陽性リンパ球低値患者）、c) 抗腫瘍化学療法による副作用（特に骨髄抑制）の頻度が高いこと、d) 抗HIV薬と抗腫瘍薬の薬物相互作用があること、が挙げられる。抗腫瘍化学療法を行う際にはHIV感染症の治療も同時に行うことが重要である。またもともと免疫不全がある患者に抗腫瘍化学療法を行うことでさらなる免疫の低下が起こることから、抗腫瘍化学療法の際の感染症発症の頻度も高く、積極的な日和見感染症の予防や感染症発生時の迅速な対応が求められる。

抗腫瘍薬と抗HIV薬との薬物相互作用の詳細は割愛するが（文献⁷⁾を参照）、一般にプロテアーゼ阻害薬特にRTVは一部の抗腫瘍薬の代謝に関わるCytochrome P450 3A4 (CYP3A4)の阻害作用を有しているため、併用することによってこの酵素で代謝される一部の抗腫瘍薬の血中濃度が上昇して重篤な副作用が生じる可能性がある。一方、非核酸系逆転写酵素阻害剤はCYP3A4を誘導し、併用する抗腫瘍薬の代謝を亢進させて血中濃度を低下させる可能性があることと、内服困難になった場合の耐性ウイルスの誘導が容易であること、服薬早期の副作用として発熱が出現することがある、などの点から、使用しにくいことが考えられる。

最近になって使用されるようになったインテグラーゼ阻害剤であるraltegravir (RAL)は相互作用も少なく、また服用に際し食事の影響を受けないことから抗腫瘍化学療法中に使用する抗HIV薬としては望ましいプロファイルを有していると言える。同様にCCR5受容体拮抗薬であるmaraviroc (MVC)も若干の相互作用の問題はあるものの有用であろう。いわゆるキードラッグとしてはこれらの薬剤が実際的と思われる。

HIV感染症患者に発症した悪性腫瘍の治療の際はHIV感染症だけでなく腫瘍学にも通じた専門家のもとで行うべきであるといえる。

5. おわりに

HIV感染症に伴うNADMについて概説した。この問題は患者の高齢化などに伴いますますその重要度が増加していくことが想定される。NADMは非HIV感染症患者と同様に予防と早期発見が肝要であるが、確立されたスクリーニングプログラムはなく、いわゆる職場や自治体の健康診断や人間ドックに頼らざるを得ない。さらに、一般的なことであるが禁煙の指導や、定期的な健康チェックの推奨などが必要であろう。HIV診療に関わる者は、日和見疾患や生活習慣病にとどまらず悪性腫瘍の問題もありうることを認識すべきと思われる。また今後は悪性腫瘍発症にHIVそのものの関与もあることから、HIV感染症患者へのより早期からの抗HIV療法が求められるようなことも示唆される。

参考文献

- 1) The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration : Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries : a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet* 372 : 293-299, 2008.
- 2) International Collaboration on HIV and Cancer : Highly active antiretroviral therapy and incidence of cancer in human immunodeficiency virus-infected adults. *J Natl Cancer Inst* 92 : 1823-1830, 2000.
- 3) Powles T, Robinson D, Stebbing J, et al : Highly active antiretroviral therapy and the incidence of non-AIDS-defining cancers in people with HIV infection. *JCO* 27 (6) : 884-890, 2009.
- 4) Barbaro G, Barbarini G : HIV infection and cancer in the era of highly active antiretroviral therapy (Review). *Oncol Rep* 17 (5) : 1121-1126, 2007.
- 5) Corallini A, Sampaolesi R, Possati L, et al : Inhibition of HIV-1 Tat activity correlates with down-regulation of bcl-2 and results in reduction of angiogenesis and oncogenicity. *Virology* 299 (1) : 1-7, 2002.
- 6) Wistuba II, Behrens C, Gazdar AF : Pathogenesis of non-AIDS-defining cancers : a review. *AIDS Patient Care STDS* 13 (7) : 415-426, 1999.
- 7) Spano JP, Costagliola D, Katlama C, et al : AIDS-related malignancies : state of the art and therapeutic challenges. *J Clin Oncol* 26 (29) : 4834-4842, 2008.

当センターにおける近年の肛門疾患手術症例の HIV 陽性例の変遷

—特に肛門管尖形コンジロームの検討—

佐原力三郎 (社会保険中央総合病院 大腸肛門病センター)

A review of transition of the ratio of HIV positive patients who have been performed operation in our hospital in recent years

—Especially studied about patient with condyloma acuminatum of anal canal—

Rikisaburo SAHARA

1. はじめに

当院・当センターでは年間 2000 例以上の肛門疾患手術を施行している。主な疾患内容は痔核、痔瘻、裂肛であり、その頻度は以前から大きな変化はないが、近年それらの症例において HIV 陽性患者が急増しており、中でも肛門管尖形コンジローム症例において顕著となっている。

近年 9 年間を前半期 (2001 年～2005 年) と後半期 (2006 年～2009 年) に分けて検討を加えた。

2. 当院・当センターの特徴

中規模総合病院 (病床数 418) の中に大腸肛門疾患を専門に診療する科として当センターが設立され 51 年が過ぎた。肛門疾患をはじめ大腸癌、炎症性腸疾患、大腸肛門機能性疾患などの、大腸肛門にかかわる疾患の外科的診療を専門的に行ってきた。総合病院の一角であるがゆえにいろいろな合併症を有する症例に対しても安全かつ積極的に治療を進めてきた。肛門疾患は良性疾患であるがゆえに

合併症の重篤な症例に対し、他施設では手術療法は遠慮されがちであるが、適応を広げて診療してきている。HIV 陽性患者に対する肛門部観血的治療も扱う施設は限られるため、エイズ拠点病院 (1997 年認可) である当院・当センターへの紹介例は少なくない。

3. HIV 陽性手術症例数の年次推移 (図 5)

前半期では 10877 症例の肛門疾患手術を施行し、男性 7061 例、女性 3816 例 (男女比 1.9 : 1) であった。そのうち HIV 陽性例は 37 例で全員男性であった。男性症例の 0.52% にあたり 200 例に 1 人の割合であった。さらにこの期間の尖形コンジローム手術症例数は 98 例であり、うち 17 例が HIV 陽性症例であった。約 6 例に 1 例の割合であった。

後半期になると、7758 症例の手術例のうち男性 6747 例、女性 3251 例 (男女比 2.1 : 1) であり、HIV 陽性例は 121 例に増加し、この中に 1 例のみではあったが女性の痔瘻症例が認められた。HIV 陽性症例は全体では 1.6% で前半期との比較では 4.6 倍、男性の中では 1.8% となり前半期との比較では 3.4 倍、50 例中 1 例の割合に増加した。さらに尖形コンジローム症例は 175 症例経験し、HIV 陽性例は 79 例 (45%) であり前半期との比較では 3.4 倍と急増していた。175 例全て男性であり性行為感染症としての尖形コンジロームであった。実に 2.2 例に 1 例の割合と著明であった。

4. 受診時の背景

後半期 HIV 陽性尖形コンジローム 79 例の当センター受診形態をみると、59 例 (74.7%) が紹介であり、受診時す

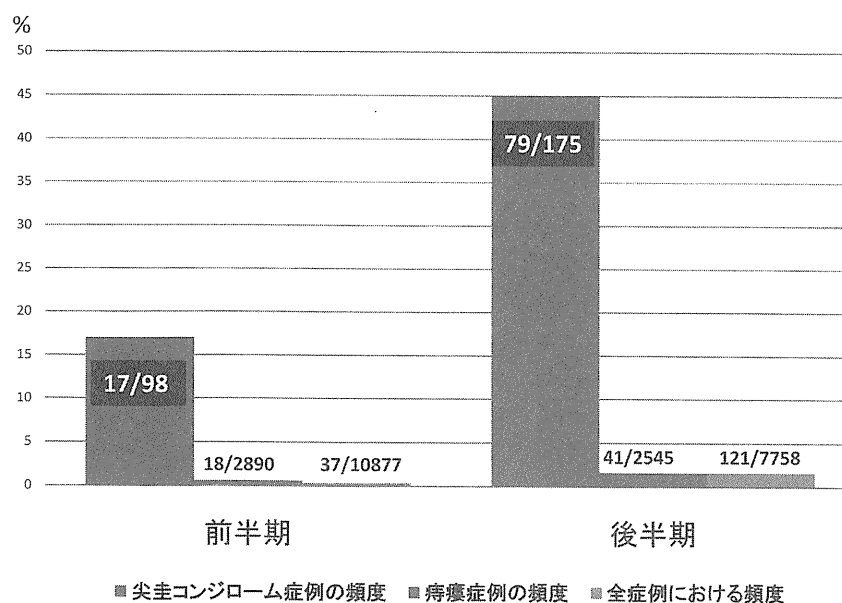


図 5 肛門疾患別 HIV 陽性頻度の比較

に患者本人が HIV 陽性を知っていた症例は 60 例 (75.9%) であった。逆に紹介元も知らず患者本人も知らない例、つまり新規届け出を要する例は 19 例 (24.1%) であった。

5. 複数感染

後半期 HIV 陽性尖形コンジローム 79 例における他の感染症の状況を検討すると、TP (梅毒) 陽性例 27 例 (34.2%), HBV (B 型肝炎) 陽性例 11 例 (13.9%), HCV (C 型肝炎) 陽性例 1 例 (1.3%) であった。

6. まとめ

近年 9 年間の当センターで経験した HIV 陽性肛門疾患症例について検討したところ、症例数は確実に急激に増加しており、特に肛門管尖形コンジローム症例に顕著であった。これらの症例は全て STD としての HIV 陽性例であり男性であった。またこのような症例では他の STD 感染特に TP, HBV の陽性率が高値であり、診療現場での注意喚起も必要かと思われた。

診る・わかる・治す
皮膚科臨床アセット

A s s e t

3

**ウイルス性皮膚疾患
ハンドブック**

総編集●古江増隆
専門編集●浅田秀夫

中山書店

ヘルペスウイルス

HHV-8

23

Kaposi 肉腫

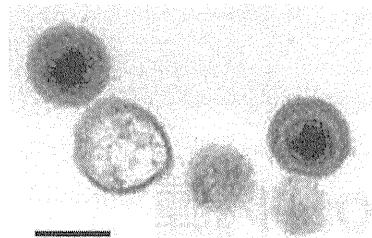
疾患の概要

- Kaposi 肉腫は後天性免疫不全症候群（AIDS）の代表的な合併症として重要な疾患である（AIDS 関連 Kaposi 肉腫）。最初は地中海沿岸や東欧系の高齢者にまれにみられる血管系の肉腫として報告された（古典的 Kaposi 肉腫）（Antman ら, 2000¹⁾。AIDS 関連のほかに、移植などの医原性の免疫不全症に伴う Kaposi 肉腫がある。
- AIDS で男性同性愛者が重要な危険因子とされる。近年、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）の新規感染者の7割が男性同性愛者であり、Kaposi 肉腫は日本で急激に増えつつある。
- Kaposi 肉腫の全例から HHV-8 が検出され、HHV-8 が Kaposi 肉腫の原因ウイルスである。HHV-8 は日本人健常者の約1%が既感染であり、健常者では潜伏感染しているだけで発症しない。HHV-8 抗体陽性者は AIDS など免疫が低下すると、Kaposi 肉腫を発症することがある。
- 確定診断は病理組織診断による。免疫染色で HHV-8 関連抗原は必ず陽性となる。
- Kaposi 肉腫の治療は抗癌剤と抗 HIV 薬が主で、HHV-8 に対する抗ヘルペスウイルス薬は無効。

病因

- ヒトヘルペスウイルス8（human herpesvirus 8（HHV-8）または Kaposi 肉腫関連ヘルペスウイルス（Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus：KSHV））の感染による。
- HHV-8 は 1994 年に Kaposi 肉腫から発見された新しいヘルペスウイルス（Chang ら, 1994²⁾； Ganem, 2007³⁾）で、EBV と配列が似ている発癌ウイルスである（■）。
- HHV-8 は日本人健常者の約1%が既感染であり、健常者では潜伏感染しているだけで発症しない（Katano ら, 2000⁴⁾）。
- Kaposi 肉腫細胞は HHV-8 の潜伏感染蛋白（latency-associated nuclear

■ HHV-8 の粒子 (電子顕微鏡)



図中のバーは 200 nm を示す。

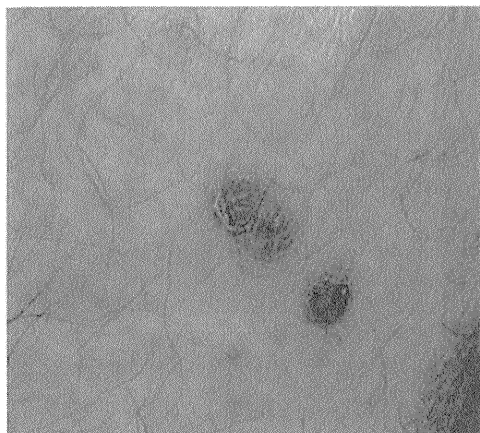
antigen 1 (LANA-1) を発現している。LANA-1 は多機能な蛋白であり、① P53 と結合し、P53 依存性のアポトーシスを抑制する、② 宿主の染色体、および HHV-8 の DNA と結合し、HHV-8 の DNA を染色体上につなぎ止め、細胞分裂の際に娘細胞に HHV-8 の DNA を分配する、③ 潜伏感染状態を維持し、溶解性感染が起きないようにする、④ β -catenin の過剰貯留を引き起こし、宿主細胞の分裂増殖を促進する、などの働きを行う (Ganem, 2007³⁾。

- HHV-8 は、その遺伝子上に多くのサイトカインのホモログをコードしており、Kaposi 肉腫の増殖に有利な微小環境を形成する。viral IL-6 はその代表的なもので、IL-6 の受容体に結合し、IL-6 のシグナルを活性化するだけでなく、血管増生を誘導する。また、これらのサイトカインのホモログは HHV-8 が宿主免疫能から逃避する機構にも関与する。

疫学

- Kaposi 肉腫の危険因子は HIV に感染した男性同性愛者 (men who have sex with men : MSM) である。
- 近年、日本では MSM の AIDS 患者・HIV 感染者が増加しており、Kaposi 肉腫患者が増加している。2001 年には AIDS 患者の約 3% に Kaposi 肉腫が認められたが、2005 年以降は 5% から 10% の間を推移している (安岡, 2006⁵⁾。現在でも新規 HIV 感染者の 7 割が MSM であり、今後もこの増加傾向は続くものと思われる。
- まれに HIV 陰性者にも Kaposi 肉腫が発症する。これらの症例は高齢で、出身地が九州、沖縄、北海道など、本州以外であることが多い。沖縄では成人 T 細胞白血病に合併する Kaposi 肉腫も報告されている。
- 欧米では臓器移植後に Kaposi 肉腫が発症する例が報告されているが日本ではほとんどない。

2 Kaposi 肉腫—肉眼所見



皮膚に平坦で赤褐色の点状の小さな病変が見える。

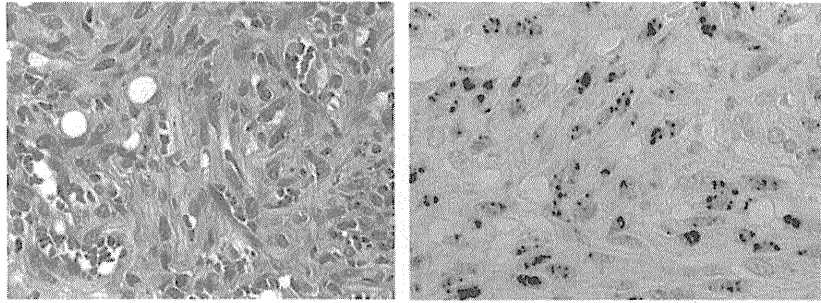
症状

- 主に四肢，体幹の皮膚に発症する。皮膚病変では，最初は赤褐色の点状，斑状の小さな病変（patch stage）から始まり，やがてこれらは癒合し，斑状の隆起性病変を形成する（plaque stage）。さらに時間が経過すると，暗褐色の結節性病変を形成し，皮下腫瘍として認識されるようになる（nodular stage）**(2)**。
- 初期には無痛性であるが，病変部の拡大とともに有痛性となる。四肢末端に発症したものでは強い浮腫を伴うものがみられ，また，関節部に発症したものでは運動時に疼痛を伴う。口腔に発症したものは摂食障害の原因ともなる。
- 末期では多発性となり，肺やリンパ節，消化管などの内臓病変が現れ，肺や消化管では大量出血の原因となる。内臓病変，特に肺病変がみられた症例は予後が悪い。肺病変がある症例では胸水の貯留がみられることが多く，胸水中には Kaposi 肉腫細胞が浮遊する。

診断

- AIDS に合併する Kaposi 肉腫は肉眼所見に加え，患者の既往（HIV 感染）や MSM か，などの情報から比較的容易に推察可能である。確定診断は病理組織学的検査により行われる。HHV-8 の LANA-1 の免疫染色が Kaposi 肉腫に特異的な唯一のマーカーであり，最も重要な確認法である。さらに補助診断法として核酸検査，血清抗体検査により HHV-8 の感染を確認する方法がある。

3 Kaposi 肉腫—nodular stage



左：HE 染色. spindle cell が血管隙を作りながら束状に増殖している。
右：LANA-1 の免疫染色. 紡錘形腫瘍細胞の核内に点状の陽性シグナルが認められる。

病理組織

- 初期病変の patch stage では真皮内の不整な形をした異常血管と、その周囲には紡錘形腫瘍細胞 (spindle cell) の増殖がみられる。紡錘形腫瘍細胞が増殖している部位では赤血球の血管外滲出もみられる。
- plaque stage では紡錘形腫瘍細胞の増殖はさらに著明となり、炎症性細胞浸潤や赤血球の血管外滲出も目立つ。
- nodular stage では結節性病変を形成し、紡錘形腫瘍細胞が赤血球を容れた狭い血管性裂隙 (vascular slit) を作り、束状に錯走しながら増殖している像がみられる (3左)。

免疫染色

- Kaposi 肉腫細胞は HHV-8 の潜伏感染蛋白 LANA-1 が免疫染色で必ず陽性である (Katano ら, 1999⁶)。LANA-1 の発現は Kaposi 肉腫細胞の核内に点状の陽性シグナルとして認められる (3右)。Kaposi 肉腫の初期病変は HE のみでは診断が困難である場合があるが、LANA-1 の免疫染色を併用することで、病理組織標本上で感染細胞の局在が明らかになり、たいへん有用である。
- また、Kaposi 肉腫細胞はリンパ管内皮マーカーである VEGFR-3 (D2-40) も陽性となる。

その他の補助診断法

- HHV-8 の DNA を検出する核酸検査と血清中の抗 HHV-8 抗体を検出する抗体検査が有用である。
- 核酸診断法は Kaposi 肉腫の生検、剖検組織から抽出した DNA を用いる。Kaposi 肉腫組織であればほぼ確実に HHV-8 の DNA 断片が検出される。
- また、血液中のウイルス量を定量的 PCR 法で検出する方法もあるが、血中の HHV-8 量は必ずしも Kaposi 肉腫の病態を反映するものではない。

4 Kaposi 肉腫の病期分類

| | good risk (0) | poor risk (1) |
|-----------|---|---|
| 腫瘍 (T) | <ul style="list-style-type: none"> 限局した皮膚やリンパ節病変 口腔内病変が軽度 | <ul style="list-style-type: none"> 腫瘍による浮腫、潰瘍 広範な口腔内病変 消化管や他の内臓病変 |
| 免疫 (I) | <ul style="list-style-type: none"> CD4 > 200/μL | <ul style="list-style-type: none"> CD4 < 200/μL |
| 全身性疾患 (S) | <ul style="list-style-type: none"> 日和見感染症、口腔内カンジダの既往 (-) B 症状* (-) Karnofsky performance status > 70% | <ul style="list-style-type: none"> 日和見感染症、口腔内カンジダの既往 (+) B 症状* (+) Karnofsky performance status < 70% その他の HIV の合併症の存在 (中枢神経病変、リンパ腫など) |

* B 症状：2 週間以上続く原因不明の発熱、寝汗、10%以上の体重減少、下痢。
(Krown SE, et al. J Clin Oncol 1989 ; 7 : 1201-7⁷⁾)

点に注意が必要である。

- 血清抗体検出法には ELISA あるいは蛍光免疫染色法があり、HHV-8 の既感染を知るうえで有用である。

治療

- Kaposi 肉腫は悪性腫瘍ではあるが、直ちに治療の対象になるとは限らない。たとえば、皮膚に単発で起こった Kaposi 肉腫は、審美的な問題のある場合や疼痛を伴う場合、および免疫能が低下し、Kaposi 肉腫が急速に進行していくことが予想される場合が治療の対象になる。
- 治療としては局所療法と全身性のものがある。局所では放射線治療やビンブラスチンの局注、外科的切除（凍結療法）などが行われる。皮膚における広範な多発病変、リンパ浮腫などを伴う病変、内臓病変、AIDS Clinical Trials Group (ACTG) Oncology Committee の病期分類 (Krown ら, 1989⁷⁾) (4) で poor risk とされる病変には、直ちに全身性の治療を行う必要がある。
- 2007 年に日本初の AIDS 関連 Kaposi 肉腫治療薬として承認されたドキシソルピシン塩酸塩のリボソーム製剤（ドキシル[®]）は、欧米ではすでに広く使われているもので、骨髄抑制などの副作用が少なく、日本でも標準的な治療薬になりつつある。また、患者の免疫能が回復すると消退する症例もあり、プロテアーゼ阻害薬を含む AZT（ジドブジン）、ddI（ジダノシン）などの強力な抗レトロウイルス療法（highly active anti-retroviral therapy : HAART）には抗 Kaposi 肉腫効果も期待できる。

(片野晴隆, 佐多徹太郎)

▶ 文献は巻末に収載