に対して低濃度での強い増殖抑制効果を示した（図2,3）。各薬物のKSHV非感染Bリンパ腫株とPEL細胞株のIC50を表1、2にまとめた。次に、核酸誘導体の244-2、189-2、186-a、200bcについても同様にPEL細胞に対する殺細胞活性を解析したが有意な活性は認められなかった（data not shown）。

C-2. プロテアソーム阻害剤およびHSP90阻害剤によるPEL細胞のアポトーシス誘導とその作用機序解析

プロテアソーム阻害剤（MG132、PSI、Lactacystin）およびHsp90阻害剤（GA、17AAG、Radicicol）による細胞増殖抑制は、薬物添加によるPEL細胞のアポトーシス誘発に起因するのか否

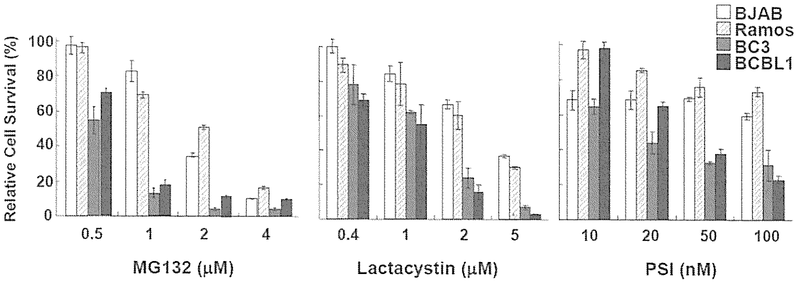

図2　プロテアソーム阻害剤のPEL細胞株に対する増殖阻害活性

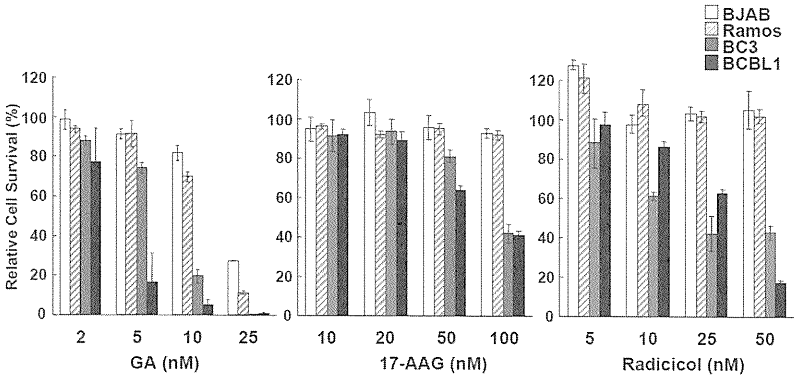

図3　HSP90阻害剤のPEL細胞株に対する増殖阻害活性

表1　プロテアソーム阻害剤のPEL細胞株に対するIC50

	MG132 (μM)	Lactacystin (μM)	PSI (nM)
BJAB	1.8	3.8	205
Ramos	2.1	3.3	190
BC3	0.63	1.6	22.0
BCBL1	0.82	1.1	53.0

表2　HSP90阻害剤のPEL細胞株に対するIC50

	GA (nM)	17-AAG (nM)	Radicicol (nM)
BJAB	18	4378	477
Ramos	15	772	346
BC3	7.2	92	19
BCBL1	3.3	82	31

かを明らかにするため、caspaseの活性化について解析した。caspase-3/7の基質（DEVD-luciferin）を用いたcaspase-3/7プロテアーゼ活性の解析、および、抗caspase-7抗体によるウエスタンブロッティングのいずれの結果においても、阻害剤処理によりPEL細胞内のcaspase-7の活性化が検出された（図4）。また、MG132処理によりPEL細胞内のp21とp27が増加したことから、プロテアソーム阻害剤MG132は細胞周期のG1停止を起こし、アポトーシスを誘導することが明らかとなった。

次に、プロテアソーム阻害剤およびHsp90阻害剤はIκBの分解を阻害することで、PEL細胞内のNF-κB経路を抑制すると推測された。そこで、プロテアソーム阻害剤およびHsp90阻害剤によるIκBの安定化（図5-a, c）と、レポターアッセイによりNF-κBの転写活性（図5-b, d）を解析したところ、両化合物は、IκBの安定化を誘導することで、PEL細胞内のNF-κBシグナルを抑制していた。

C-3. ウイルス複製阻害の評価系の確立：リアルタイムPCRを用いたKSHV定量法

抗KSHV化合物のスクリーニングを行うため、リアルタイムPCRを用いたウイルス定量法の確立を行った。KSHVが潜伏感染しているPEL細胞株BC3細胞の培養液に、溶解感染移行（ウイルス産生開始）のインデューサーとしてTPAを終濃度20 ng/mlになるように培地に添加した。PEL細胞から放出された完全なウイルス粒子のみを正確に定量

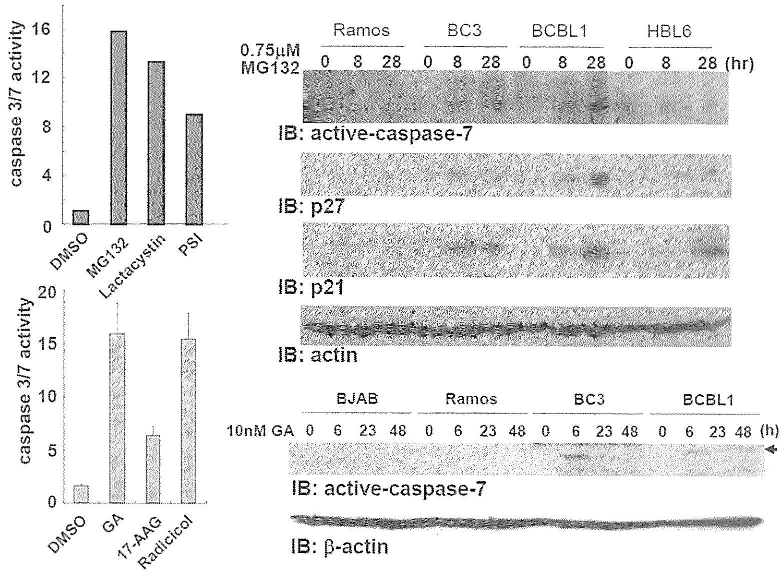

図4　プロテアソーム阻害剤、およびHSP90阻害剤はPEL細胞のカスパーゼを活性化する。

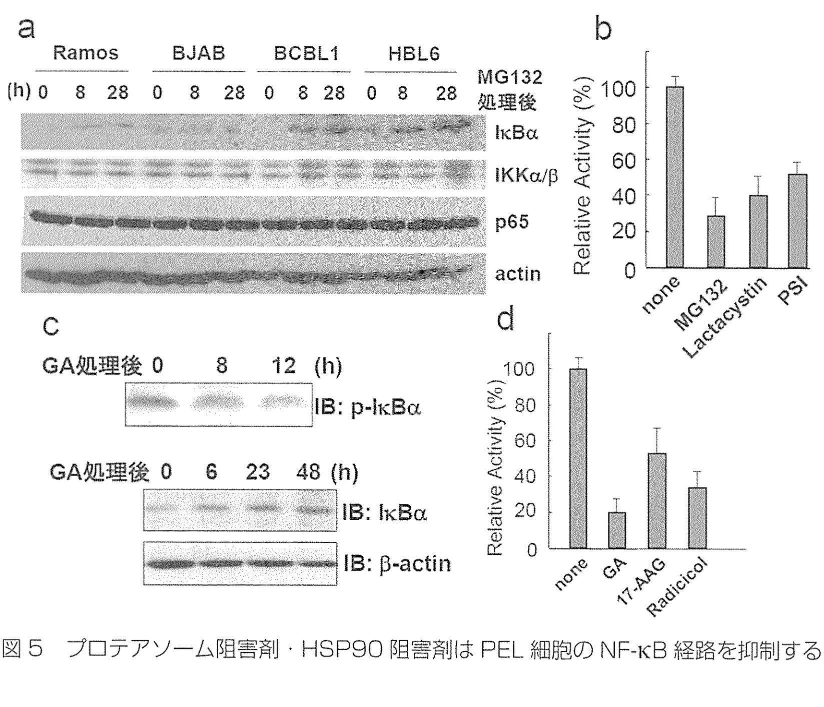

図5　プロテアソーム阻害剤・HSP90阻害剤はPEL細胞のNF-κB経路を抑制する。

するため、培養上清に含まれる未完全ウイルスや死細胞由来のウイルスDNA断片をDNase I処理で除去した。その後、DNase I処理した培養液に含まれるウイルス粒子からDNAを精製し、KSHVのORF50増幅用のプライマーを用いてリアルタイムPCRを行い、培養液に含まれるKSHVゲノムのコピー数を算出した。なお、正確なゲノムのコピー数算出のため、KSHVのORF21遺伝子をpCIneoに組み込んだプラスミドを1、10^{1}、10^{2}、10^{3}、10^{4}、10^{5}、10^{6}、10^{7}コピー/μlに希釈したものをスタンダードサンプルとして同時にPCRを行い、得られた検量線からKSHVゲノムのコピー数を算出した。その結果、TPA処理後、経時的なKSHV量の増加が確認できた（data not shown）。TPA処理後3日でウイルス放出量がピークに達することが確認できた。本実験により確立したKSHV量の測定系を用いて化合物の抗KSHV活性を評価した。

C-4. プロテアソーム阻害剤およびHSP90阻害剤によるKSHVのウイルス複製阻害

C型肝炎ウイルスやインフルエンザウイルスの複製において、HSP90はウイルスRNAポリメラーゼと宿主因子との複合体形成に寄与し、HSP90阻害剤はHCVとインフルエンザウイルスに対して複製阻害活性を持つ。また、プロテアソーム阻害剤もヒトサイトメガロウイルスに対して複製阻害活性を有していることが報告されている。そこで、プロテアソーム阻害剤およびHSP90阻害剤、さらに、5種類の核酸アナログを用いて、これら化合物のKSHV複製阻害活性を前述のKSHV定量法で評価した。

BC3細胞培養液にプロテアソーム阻害剤、HSP90阻害剤、または核酸アナログをTPAと共に添加し、添加3日後の培養液中のKSHV量を測定した。その結果、プロテアソーム阻害剤およびHSP90阻害剤は、PEL細胞の生存に影響を与えない低濃度において、KSHV複製を抑制した（図6-a, b）。

核酸アナログについては、244-2、189-2、186-a、200bcの4種類の核酸誘導体はKSHV複製を抑制しなかったが、So-01は低濃度でKSHV複製を阻害した。

次に、プロテアソーム阻害剤、HSP90阻害剤、So-01は、KSHVの複製のどの過程を阻害するのかを解析した。はじめに、これら阻害剤によるKSHV溶解感染関連遺伝子である前初期遺伝子（ORF50）のmRNA発現について解析した。リアルタイムRT-PCRにより、プロテアソーム阻害剤、HSP90阻害剤、So-01は前初期遺伝子ORF50 mRNAの発現を阻害しないことが確認された。次に、KSHVの初期遺伝子産物であるKbZIP蛋白質の発現に影響を与えるか否か解析を行った。抗KbZIP抗体を用いたウエスタンブロッティングにより、プロテアソーム阻害剤、HSP90阻害剤、So-01はKbZIPの発現を阻害しないことが確認できた（図6-c, d）。これらの結果より、今回アッセイした化合物全て、KSHV初期遺伝子の転写以降のウイルス複製過程を阻害することが示された。

D．考察

プロテアソーム阻害剤MG132はペプチドアルデヒド誘導体であり、プロテアソームのキモトリプ

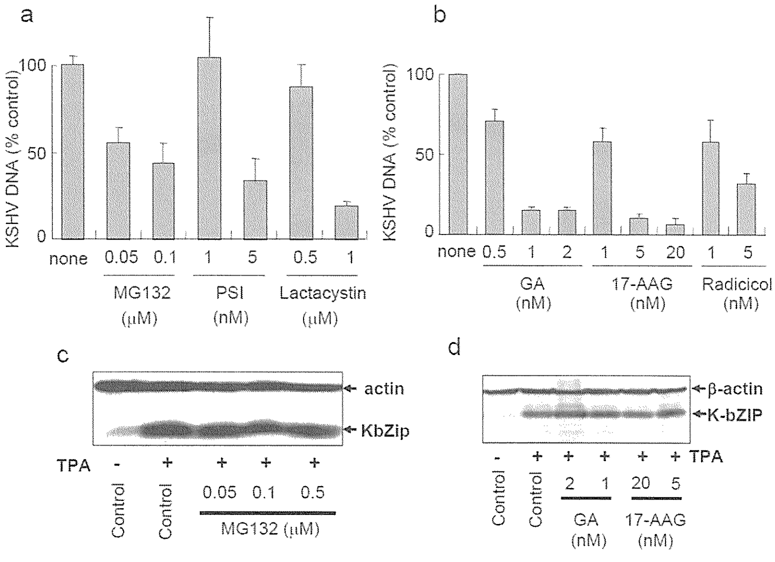

図6　プロテアソーム阻害剤およびHSP90阻害剤はKSHVの複製を阻害する。

シン様活性を可逆的に阻害する。PSIもペプチドアルデヒド誘導体でありプロテアソームのキモトリプシン様活性を可逆的に阻害する。Lactacystinはプロテアソームのキモトリプシンとトリプシン様活性を不可逆的に阻害する。今回、評価した3種類のプロテアソーム阻害剤のなかで、抗PEL活性（PEL細胞に対する殺細胞活性）はPSIが最も強く（IC50=22-53 nM）、抗KSHV活性（KSHV複製阻害活性）はMG132が最も強かった。

HSP90阻害剤geldanamycin（GA）とその誘導体であるTanespimycin（17-AAG）、さらに、大環状ラクトン構造をもち抗マラリア活性を持つ抗菌性化合物Radicicolを本研究で用いた。HSP90は分子シャペロンとして、新生合成された蛋白質のフォールディングに必須の機能を果たす。正常細胞に比べ、がん細胞は蛋白質合成が過剰に亢進していることから、多くのHSP90阻害剤は抗腫瘍活性を有することが報告されている。一方で、HSP90は、蛋白質･蛋白質の相互作用のスキャホールド（足場）分子としても機能する。C型肝炎ウイルスやインフルエンザウイルスのウイルス複製において、HSP90はウイルスRNAポリメラーゼと宿主因子との複合体形成に関与することから、HSP90阻害剤は抗HCV活性と抗インフルエンザウイルス活性を有している。

今回、評価した3種類のHSP90阻害剤で、抗PEL活性（PEL細胞に対する殺細胞活性）と抗KSHV活性（KSHV複製阻害活性）はGAが最も強かった。GA処理によってPEL細胞内のNF-κB転写抑制、さらに、IκBαのリン酸化阻害とIκBα安定化が誘導された。NF-κBシグナルにおいて、IKK複合体（IKKα-IKKβ-IKKγ/NEMO）はNF-κBの阻害因子IκBαのリン酸化を行う（図7）。IKK複合体により、リン酸化されたIκBαはポリユビキチン化され、プロテアソームによる分解を受ける。HSP90はIKK複合体の安定化・活性化に寄与することが知られている。

PEL細胞内ではNF-κB経路の恒常的活性化が、細胞の生存に必須であることが知られている。事実、KSHVのコードする複数のウイルス蛋白質はNF-κB経路の活性化に寄与する。KSHVがコードするORF72/v-FLIPは、IKK複合体の安定化と活性維持に関与し、NF-κBの阻害因子IκBαのリン酸化と、それに引き続くIκBαの分解に寄与するという報告もある。また、KSHVがコードする12回膜貫通蛋白質のK15もNF-κB経路の恒常的活性化に関与する。

HSP90阻害剤は、HSP90阻害によるIκBαのリン酸化の抑制とIκBαのP安定化を惹起し、NF-κB経路を負に制御し、一方、プロテアソーム阻害剤はIκBαの分解を阻害することでNF-κB経路を抑制する。こらら化合物によるNF-κB経路を抑制はPEL細胞にアポトーシスを誘導していると考えられる（図7）。

今後は、これら化合物の詳細な作用機序解析を行うと共に、ヌードマウス、またはSCIDマウスを用いたIn Vivoでの抗PEL活性の評価を行うことを予定している。

E．結論

1）プロテアソーム阻害剤MG132, PSI, Lactacystin、および、HSP90阻害剤GA, 17-AAG, RadicicolはPEL細胞内のNF-κBシグナルを抑制し、ア

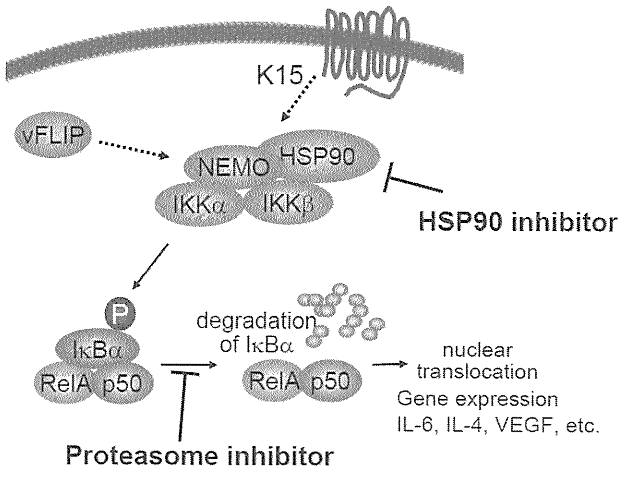

図7　プロテアソーム阻害剤およびHSP90阻害剤のPEL細胞に対する細胞死誘導のモデル

ポトーシスを誘導する。
2) プロテアソーム阻害剤 MG132, PSI, Lactacystin、HSP90 阻害剤 GA, 17-AAG, Radicicol、および、核酸アナログ So-01 は PEL 細胞における KSHV 複製阻害活性を持つ。
3) MG132, PSI, Lactacystin, GA, 17-AAG, Radicicol, So-01 は、KSHV 初期遺伝子の転写以降のウイルス複製過程を阻害する。

F. 研究発表

論文発表

1) Saji C, Higashi C, Niinaka Y, Yamada K, Noguchi K, Fujimuro M. Proteasome inhibitors induce apoptosis and reduce viral replication in primary effusion lymphoma cells. Biochem. Biophys. Res. Commun., 415, 573-578, 2011
2) Nishiya T, Matsumoto K, Maekawa S, Kajita E, Horinouchi T, Fujimuro M, Ogasawara K, Uehara T, Miwa S. Regulation of Inducible Nitric-oxide Synthase by the SPRY Domain- and SOCS Box-containing Proteins. J Biol. Chem., 286, 9009-9019, 2011
3) Ashizawa A, Higashi C, Masuda k, Ohga R, Taira T, Fujimuro M. The ubiquitin system and Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. Front. Microbiol., In press
4) Higashi C, Saji C, Yamada K, Kagawa H, Ohga R, Taira T, Fujimuro M. The effects of HSP90 inhibitors on apoptosis and viral replication in primary effusion lymphoma cells. Biol. Pharm. Bull., In press

学会発表

1) 藤室雅弘：HHV-8 によるアポトーシス制御因子 p32 の成熟阻害と機能阻害 EB ウイルス研究会　大阪　2011 年 7 月 8 日
2) Higashi Chizuka, Koji Yamada, Masahiro Fujimuro, Development of the novel strategy for the treatment of KSHV infection and KSHV-associated lymphomas. International Union of Microbiological Societies 2011 Congress (IUMS2011) International Congress of Virology 札幌　2011 年 9 月 14 日 Symposium(Viruses and Cancer)
3) Chie Suzuki, Masahiro Fujimuro, A viral mechanism for dysregulation of post-translational processing in Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus latency. International Union of Microbiological Societies 2011 Congress (IUMS2011) International Congress of Virology 札幌　2011 年 9 月 14 日　Symposium (Viruses and Cancer)
4) 藤室雅弘：がんウイルスの生存戦略と人間のウイルス制圧戦略 - カポジ肉腫関連ヘルペスウイルスと抗腫瘍療法 -　第一回 KPU シンポジュウム　京都　2011 年 9 月 16 日
5) 芦沢 暁、森石 恆司、藤室雅弘：ウイルス感染による細胞内 SUMO 化修飾の動態解析 Kinetic analysis of Sumoylation in cell by HSV infection　第 34 回日本分子生物学会年会　横浜　2011 年 12 月 15 日

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

HIV 関連カポジ肉腫の臨床像と治療方針に関する検討

研究分担者　今村 顕史
がん・感染症センター 都立駒込病院 感染症科

研究要旨

ART によってカポジ肉腫の改善が期待できること、PLD による化学療法が比較的安全に行われるようになってきたことで、カポジ肉腫の予後は大きく改善した。しかし、その臨床像は多彩であり、化学療法を選択する基準も明確ではない。また、これまで使われていた病期分類は ART 以前につくられたものであり、現在の治療方針決定にはあわない部分も多い。今回、当院において経験された 102 例のカポジ肉腫の臨床像と治療経過を調査することで、これらの問題点についての検討を行った。今後は、現在の治療方針にあった病期分類や、化学療法を開始する基準などについての指針を作成していく必要がある。

A．研究目的

カポジ肉腫は AIDS 指標疾患における代表的な悪性腫瘍のひとつである。近年は、抗 HIV 療法（ART）の進歩や、pegylated liposomal doxorubicin（PLD）による化学療法によって、治療方針が大きく変化してきた。カポジ肉腫は ART によっても改善する傾向がある。化学療法による骨髄抑制は、ART 後の免疫回復にも悪影響をもたらすことから、化学療法の適応を決めることがカポジ肉腫治療における重要なポイントとなってくる。しかし、これまでのカポジ肉腫の病期分類は ART 以前につくられたものであり、現在の治療方針に適さなくなってきている。したがって、これまでの病期分類を再評価し、現状にあわせたカポジ肉腫の治療指針を決めていくことが必要となっている。今回、当院で経験されたカポジ肉腫症例を詳細に調査することによって、カポジ肉腫の臨床像と、現在の治療がかかえる問題点や課題について検討を行うこととした。

B．研究方法

1990 ～ 2010 年末までに当院でカポジ肉腫と診断された 102 例について、その病変部位、検査所見、治療方針や経過などを、診療録を用いて後方視的に調査した。

（倫理面での配慮）

承認前の PLD については、エイズ治療薬研究班からの供給薬よって治療を行っている。この際には、同研究班の規定によるインフォームドコンセントを行い、同意書を取得後に治療を開始した。

C．研究結果

1990 ～ 2010 年末までに、カポジ肉腫と臨床的に診断された症例は 102 例（男性 102 例、女性 0 例）で、年齢は平均 44.8（26 ～ 80）歳であった。診断時における CD4 陽性リンパ球数は平均 101.8（0 ～ 624）/μl で、CD4 数 100 未満の発症が 70 例（68.6%）と多くを占めていたが、CD4 数 200/μl 以上の比較的高い免疫状態での発症も 19 例（18.6%）に認められていた。カポジ肉腫の主な病変部位は、皮膚 83 例（81.4%）、口腔内 42 例（41.2%）、消化管 44 例（43.1%）、肺 13 例（12.7%）、肝臓 6 例（5.9%）などであった。

経過中に ART を導入できたのは 61 例であった。このうち、ART のみで治療を行ったのは 44 例（72.1%）で、ART に加えて PLD による化学療法を開始したのは 17 例（27.9%）であった。ABV 療法（doxorubicin+bleomycin+vincristine）を行った 4 例は、いずれも骨髄抑制などの副作用で治療中断となっていた。一方、PLD の認容性は高く、GCSF を必要とする骨髄抑制が 1 例に認められたのみで、副作用による中断例は認めなかった。

PLD による治療は、3 ～ 4 週に 1 回の投与が行

われ、10コースで治療を終了したのが8例、10コース未満が6例（治療終了3例、治療継続中1例、治療中にカポジ肉腫以外の原因で死亡2例）であった。11コース以上の治療を行ったのは3例あったが、このうち1例は24コース施行にても改善せず、paclitaxel（PTX）への治療変更となっていた。

ART開始61例のうち8例（ARTのみ6例、ART+PLD2例）が死亡していたが、これらの直接死因はカポジ肉腫以外であった。

D．考察

カポジ肉腫の多くは、CD4数100未満の発症であったが、CD4数200/μl以上の比較的高い免疫状態で起こることもある。したがって、外来例などにおいても皮膚所見などに注意し、カポジ肉腫を見逃さないようにしなければならない。

最も多い発症部位は皮膚であり、その所見や進行の早さは様々であった。皮膚病変が集簇すると四肢や顔面を中心にリンパ浮腫が出現し、疼痛をともなうこともある。口腔内病変も比較的多く認められ、口蓋や歯肉が発症部位となっていた。診察時に見落としやすい部位であるため、この好発部位を理解して診察することが必要であると考えられた。内臓病変では、消化管病変が最も多く、肺や肝臓の病変も認められた。カポジ肉腫が直接の死因となることは稀であるが、肺病変は呼吸不全を、喉頭部病変は浮腫をともない気道狭窄を起こすことがある。したがって、これらの病変については、化学療法の開始を検討すべきであろう。

ARTには、カポジ肉腫に対しての治療的な効果もあり、軽症のカポジ肉腫であればARTのみで経過観察することも可能である。しかし、ARTのみでの改善には比較的長期間を要するため、浮腫を伴い急速に進行する例や、肺病変合併例などでは、化学療法を併用せざるを得ない。以前はABV療法がカポジ肉腫における化学療法のスタンダードとされていた。しかし化学療法による骨髄抑制よって、繰り返し治療を続けることは困難な状況であった。これに対してPLDによる化学療法は、単剤で十分な効果が期待でき、副作用も少ないため外来で治療を繰り返すことも可能となっていた。一方、PLDによっても改善しない例も存在していたが、PTXへの変更で効果が得られている。PTXは、PLDと比較して骨髄抑制などの副作用は多いが、PLDによる治療抵抗性の症例における第二選択として重要な治療薬であるといえよう。

エイズに合併したカポジ肉腫には、AIDS臨床試験研究グループ（AIDS Clinical Trials Group：ACTG）腫瘍学委員会が示した病期分類がある。（表1）しかし、カポジ肉腫の病変の広がり方や経過は多彩であり、この分類における「腫瘍（Tumor:T）」の項目も、病気の重症度を的確に表現しきれてはいない。また、この分類がつくられたのがART時代以前であるため、ARTによる免疫回復や、ART自体による抗腫瘍効果を考慮した、現在の治療に結びつく分類とはいえなくなってきている。化学療法は、HIV感染症の治療における免疫回復に対しては不利となり、治療中に他の日和見疾患発症の危険性も高まってしまう。したがって、その治

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（T）	皮膚やリンパ節に限局 軽度の口腔内病変	腫瘍が原因の浮腫や潰瘍 広範な口腔内病変 消化管病変
免疫機能（I）	CD4数＞200/μl	CD4数＜200/μl
全身性疾（S）	日和見疾患既往（－） カンジダ既往（－） B症状（－） PS＜70%	日和見疾患既往（＋） カンジダ既往（＋） B症状（＋） PS＜70% 他のHIV関連疾患

J Clin Oncol 7(9): 1201-1207, 1989

療適応をしっかり判断していくことが重要である。図1には、現在の治療状況から考えられる現在の治療方針をまとめてみた。今後は、治療経験の少ない医療機関でも参考となるような、わかりやすい治療指針をつくっていく必要があるだろう。

また、現在は化学療法を終了する基準も明らかになっていない。カポジ肉腫が直接の死因となることは少なく、ARTによる改善も期待できる。したがって、一般的な悪性腫瘍における化学療法のように、必ずしもCRを目標にして治療を継続する必要はない。急速な悪化さえ抑えることができれば、早めに化学療法を終了することで、ARTによる免疫回復に対する影響も軽減できる。今後は、適切な治療終了時期についての検討も行う必要があると考える。図2には、PLDの終了に関する指針（案）をあげた。

E．結論

ARTによってカポジ肉腫の改善が期待できること、PLDによる化学療法が比較的安全に行われるようになってきたことで、カポジ肉腫の予後は大きく改善してきている。カポジ肉腫における化学療法においては、ARTを考慮した開始基準が必要となるが、今のところ治療方針を選択するために適切な病期分類や指針がないというのが現状である。今後は、浮腫を伴い急速に進行する皮膚病変、肺病変、喉頭部病変など、カポジ肉腫の重症度を適切に評価して、ART開始を前提とした化学療法の開始基準を示す指針をつくっていかなければならない。

また、HIV感染症としての長期的な予後を考慮して、化学療法を早期に終了することが可能であるかの検討も行っていく必要があるだろう。

F．健康危険情報

特記事項なし

G．研究発表

国内発表

今村顕史、柳澤如樹、菅沼明彦、味澤 篤：HIV関連カポジ肉腫の臨床像と治療方針に関する検討　第25回　日本エイズ学会学術集会・総会東京2011.11

H．知的財産権の出願・登録状況

特記事項なし

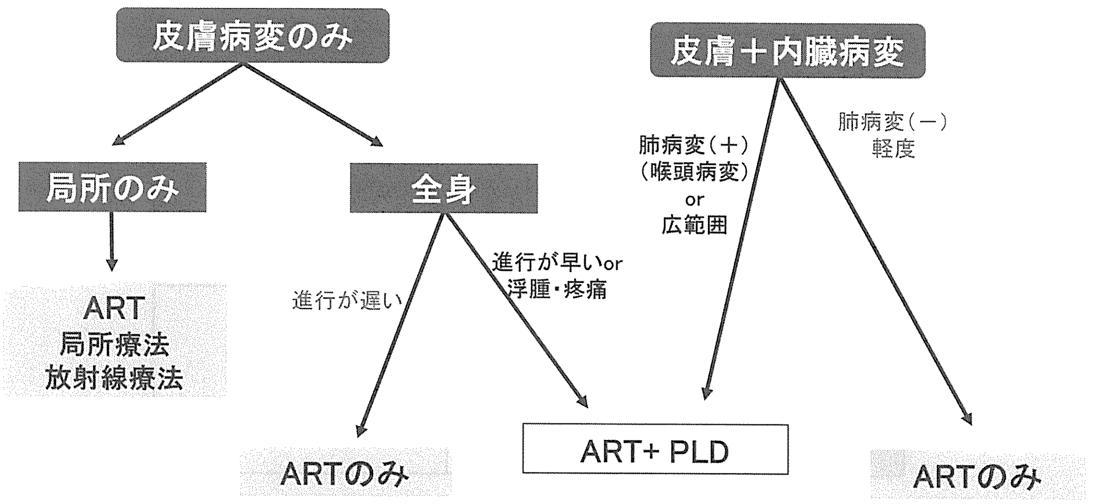

図1　当院におけるカポジ肉腫治療方針

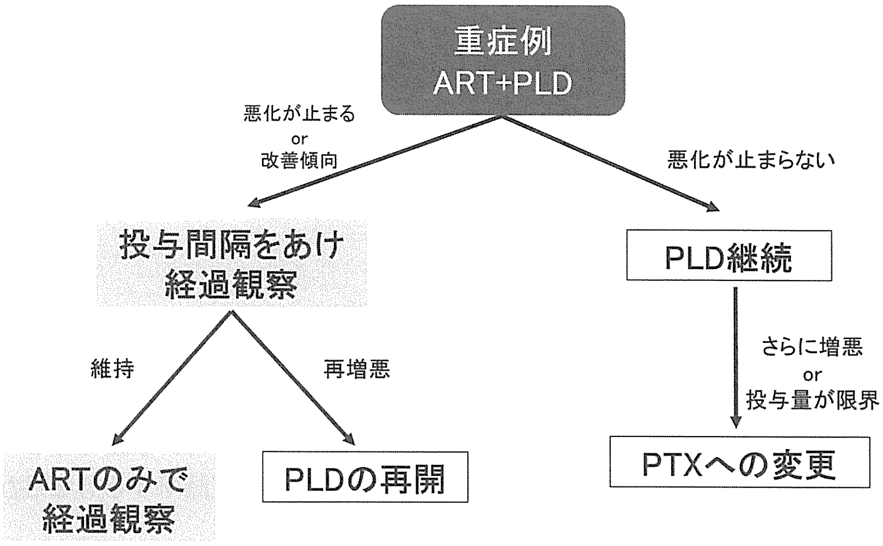

図２　PLD 治療終了について

HHV-8 感染症の病態と治療

研究分担者　照屋勝治
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（ACC）

研究要旨

HIV 感染者における HHV-8 関連疾患の実態調査を実施した。ドキシルなどの化学療法を必要とする予後不良例が少なからず存在し、死亡率も高い現状が判明した。一方で、日本では保険診療として使用可能な薬剤が限られており、適切なマネジメントを行い予後をさらに改善するためには、治療に必要ないくつかの薬剤について保険適応薬として認可する必要性があると考えられた。

A．研究目的

抗 HIV 治療(HAART)の進歩により 1998 年以降、日本の HIV 感染者の生命予後は劇的に改善した。しかし、HHV-8 関連疾患のカポジ肉腫（KS）については、生命予後はもちろん、QOL に与える影響が大きいため、HAART が広く行われるようになった現在でも臨床上の大きな問題となっている。2007 年のリポゾーマルドキソルビシン（ドキシル）の登場以降、KS の治療は比較的容易になっているが、ドキシル治療抵抗性病変や、副作用等によりドキシルが投与できない症例が少なからず存在しているのが現状である。また、従来より予後不良とされている肺 KS などの深部臓器病変におけるドキシルの治療効果については、国内外を含め現時点では十分な知見がない。また 2011 年にドキシルの製造ラインに問題が発生し今後の薬剤供給に懸念が出てきていることから、欧米ですでに KS 治療に認可されているパクリタキセル（タキソール）の日本での使用も検討する必要性が出てきている。さらに、近年、世界的に HHV-8 関連疾患としてキャッスルマン病の報告例が急増しており、重篤かつ致死的な疾患であることから、本疾患の日本における実態把握も急務となっている。本研究では、全国の HIV 感染者における HHV-8 関連疾患（KS、キャッスルマン病）の発生状況および治療の実態に関する基礎的データを収集し、それを元に「診断・治療ガイドライン」を作成することで日本における HHV-8 関連疾患のマネジメント向上を図ることを目的とする。

B．研究方法

日本におけるこれまでの HHV-8 関連疾患の発生状況および治療の実態を把握する目的で、アンケート調査を実施した。

1) 対象：全国のエイズ拠点病院 380 施設。

2) 方法：アンケート協力依頼を郵送により行った(2011 年 12 月 21 日)。回答の便宜を図るために、web によるオンラインアンケート（資料 1）と紙媒体（別紙 1）のいずれでも回答可能とした。回答項目に「転院先」を記載することで、拠点病院間で同一症例の重複を除外できるよう配慮した。アンケートの回収は 2012 年 2 月 10 日まで継続し終了とした。

C．研究結果

46 施設（拠点病院の 12.1％を占める）より 312 例の KS と 8 例のキャッスルマン病の症例情報が収集できた。「該当症例が存在しない場合には回答不要」のアンケート調査としていたが、38 施設からは「該当症例なし」という回答があり合計 84 施設（22.1％）からは何らかのレスポンスがあったことから、回答率は概ね良好であったと推測される。

1) KS について

表 1 に全 312 例の発症時の背景についてまとめた。症例は 1 例を除いて全例男性であった。年齢は 20-50 歳代がほとんどであるが、全体の 9.6％が 60 歳以上の症例であった。発症時の CD4 数は症例の 8 割が CD4<200/μl の重度免疫不全状態であった。一方で、38.1％は HAART 導入中の発症であり、

8.7％は「HAART開始後の免疫能改善に伴う発症あるいは病変の悪化がみられた」免疫再構築症候群（IRIS）であると判断されていた。

図1にKSの病変部位（有効回答311例、重複あり）を示した。生命予後良好の皮膚病変が最も多かった。消化管出血や呼吸不全により致死的になりうるため、原則的にドキシルによる治療適応と考えられる消化管病変および肺病変は、それぞれ35.4％、14.8％に認められた。

図2に治療内容を示した（有効回答272例）。ドキシルによる治療は全体の41.9％に実施されていた。2例（0.7％）は現在、日本で使用が認可されていないパクリタキセルによる治療が行われており、ドキシル不応例などによる治療抵抗例が少なからず存在していることが示唆される。

図3にドキシル使用例111例の副作用について示した。34.2％で何らかの副作用を認めており、半数は白血球減少であった。重要な副作用である手足症候群について1例（0.9％）で報告されたのみであった。

ドキシルの効果については90.1％で有効と判定されたが、4.5％が不変、5.4％は治療中に悪化していた（図4）。

予後について情報が入手できた296例について

表1　KS症例（n=312）の発症時の背景

性別		例数	割合(%)
	男	307	99.7%
	女	1	0.3%
	回答なし	4	
年齢（歳）		**例数**	**割合(%)**
	20-29	32	10.3%
	30-39	101	32.4%
	40-49	96	30.8%
	50-59	52	16.7%
	60-69	25	8.0%
	70-79	5	1.6%
発症時CD4		**例数**	**割合(%)**
(/μl)	50未満	140	45.2%
	50-99	62	20.0%
	100-199	46	14.8%
	200-349	36	11.6%
	350-500	18	5.8%
	500以上	8	2.6%
	回答なし	2	
HAART導入		**例数**	**割合(%)**
	あり	99	38.1%
	なし	161	61.9%
	回答なし	52	
IRIS*による発症 or 悪化		**例数**	**割合(%)**
	Yes	27	8.7%

*IRIS：免疫再構築症候群

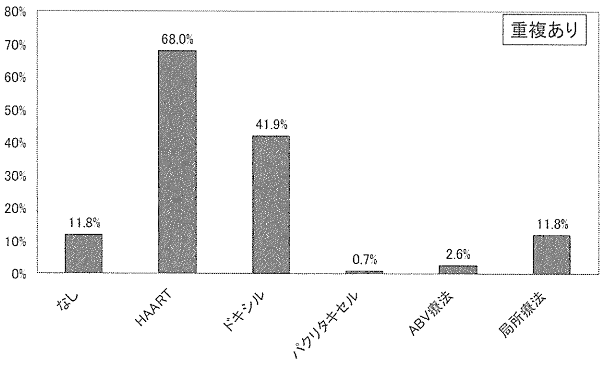

図2　KSの治療内容（272例）

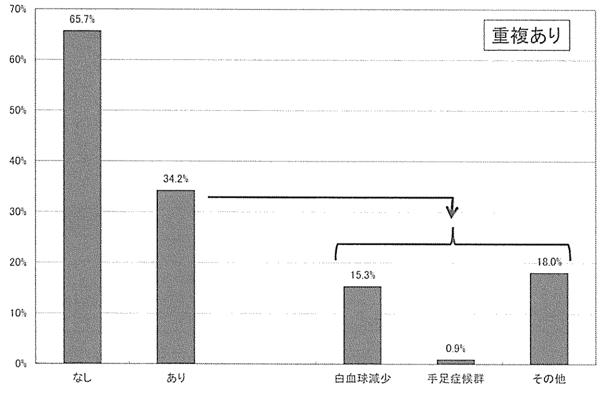

図3　ドキシル使用例で見られた副作用（111例）

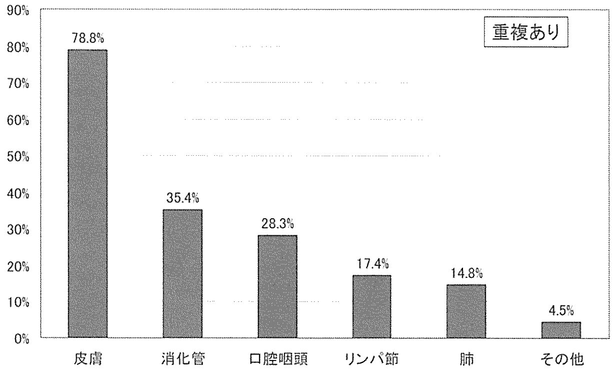

図1　KSの病変部位（311例）

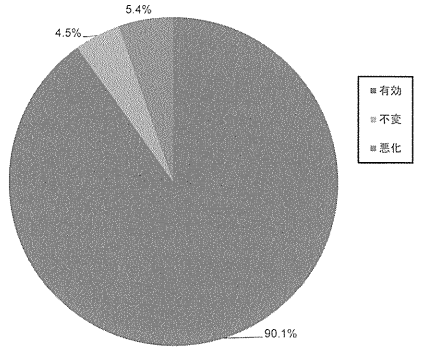

図4　ドキシルの効果（111例）

は、20.3％が死亡していた。ドキシル使用例111例に限った場合の死亡率は13.5％であった（図5、6）。

2) キャッスルマン病について

4施設より8例の症例の情報が収集できた。概要を表2にまとめた。

8例中5例（62.5％）はHAART実施中の発症であり、アンケート実施時点で3例（37.5％）が死亡していた。さまざまな治療法が行われているが、完全寛解は2例（25％）のみであった。

D. 考察

HHV-8関連疾患はHAARTのみでの完全なコントロールが困難な症例が少なからず存在し、多くの症例でドキシルなどによる化学療法が行われているが、国内における診断と治療の実態について、これまで具体的な調査が行われたことはなかった。今回のアンケート調査により把握できた資料を基礎的データとして、今後「診療・治療ガイドライン」を作成することにより、いまだ予後が十分に改善されているとは言い難いHHV-8関連疾患のマネジメント向上への取り組みが急務であると考えられる。

収集されたKS症例の4割程度では、致死的となりうる深部臓器病変を合併していた。41.9％でドキシル投与がなされていたが、その効果については9割が良好である一方、1割では不変～無効でありドキシル単剤のみで全KS症例を完全寛解とすることが困難であるのが現状である。本アンケート結果を踏まえ、すでに欧米ではKSの治療薬として認可されているパクリタキセルを、早期に日本でも使用できるようにする必要性を提言する。

キャッスルマン病は8例が収集されたが、死亡率の高さ（37.5％）と治療反応性の悪さ（完全寛解25％）が問題であった。症例の5例（62.5％）がHAART中の発症であり、6例（75％）では発症時のCD4数が200以上と保たれている症例であることも特徴である。標準治療法がまだ確立していない疾患であるが、最近、リツキシマブによる治療のエビデンスが集積しつつある状況である。今回収集された症例のうち完全寛解となった2例でもリツキシマブが使用されていた。一方で、リツキシマブは現時点でキャッスルマン病に対する保険診療が認められていない。これについても、早

表2　キャッスルマン病の治療内容および予後

症例	性	年齢	CD4数	HAART	診断根拠	治療内容＊	効果	予後
1	男	46	200	無	病理診断	R, S, GCV, 抗IL-6R	悪化	死亡
2	男	40	225	無	病理診断	S	軽快	死亡
3	男	45	46	有	臨床診断	R, S, GCV,	完全寛解	死亡
4	男	58	112	有	病理診断	dox, R, GCV	不変	生存
5	男	35	228	無	病理診断	dox, R, GCV	不変	生存
6	男	47	275	有	病理診断	R, S	不変	生存
7	男	28	266	有	病理診断	R, S, GCV,	完全寛解	生存
8	男	58	308	有	病理診断	GCV	軽快	生存

＊R: リツキシマブ、S:ステロイド、GCV:ガンシクロビル、dox:リポゾーマルドキソルビシン、抗IL-6R:トシリズマブ

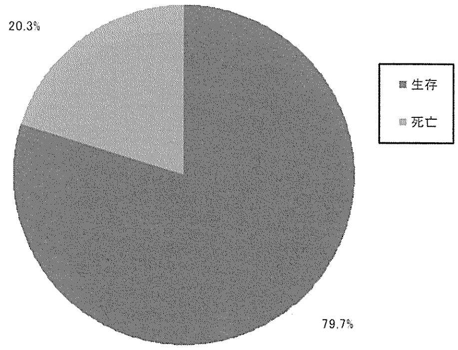

図5　KS患者の予後（296例）

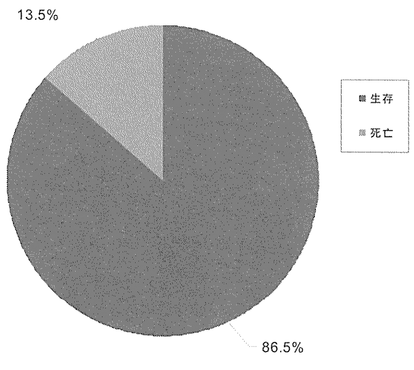

図6　KS患者の予後（ドキシル使用例111例）

期に日本で使用できるようにする必要性を提言したい。

E．結論

HIV 感染者における HHV-8 関連疾患に関する日本初の実態調査を実施した。ドキシルなどの化学療法を必要とする予後不良例が少なからず存在し、死亡率も高い現状が判明した。一方で、日本で保険診療として使用可能な薬剤が限られており、適切なマネジメントを行い予後を改善するためには、治療に必要ないくつかの薬剤について保険適応薬として認可する必要性があることを本調査を踏まえて上で提言する。

F．健康危険情報

該当なし

G．研究発表

該当なし

H．知的財産権の出願・登録状況

該当なし

資料１　HHV-8 関連疾患の発生および治療実態調査：web アンケート

厚生労働科学研究「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に関する研究」

HIVに合併するHHV-8関連疾患の発生および治療実態把握のためのアンケート調査協力のお願い

この度、平成23年度厚生労働科学研究「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に関する研究」として、HIVに合併するHHV-8関連疾患の実態調査を行うことに致しました。

2007年よりリポゾーマルドキソルビシン(ドキシル)が認可されカポジ肉腫(KS)の治療は容易になってきていますが、一方で、ドキシルに治療抵抗性、もしくは副作用等によりドキシルが投与できない症例が存在することが問題となってきています。従来より治療抵抗性で予後不良であった肺KSなどの深部臓器病変におけるドキシルの治療効果についても、現在では十分な情報がありません。また現在、ドキシルの製造ラインに問題が発生していることから、欧米ではすでにKSの治療に認可されているタキソールの日本での使用も検討する必要性が出てきます。さらに、近年、世界的にHHV-8関連疾患としてのキャッスルマン病の報告例が急増しており、重篤かつ致死的な疾患であることから、日本における実態把握が急務となっている状況です。

本研究班では国内における上記の状況を把握し、その結果を踏まえた上で、HHV-8関連疾患の治療ガイドラインを作成することを目指しています。以上の趣旨をご理解の上、是非、この調査にご協力頂きたくお願い申し上げる次第です。
お忙しいところを恐縮ですが、平成24年1月15日までにご回答いただければ幸いです。

カポジ肉腫症例オンライン回答票

キャッスルマン病症例オンライン回答票

別紙１

エイズ拠点病院　HIV診療担当者各位殿

HIVに合併するHHV-8関連疾患の発生および治療実態把握のためのアンケート調査協力のお願い

皆様におかれましてはますますご健勝のことと存じます。この度、平成23年度厚生労働科学研究「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に関する研究」として、HIVに合併するHHV-8関連疾患の実態調査を行うことに致しました。

2007年よりリポゾーマルドキソルビシン（ドキシル）が認可されカポジ肉腫(KS)の治療は容易になってきていますが、一方で、ドキシルに治療抵抗性、もしくは副作用等によりドキシルが投与できない症例が存在することが問題となってきています。従来より治療抵抗性で予後不良であった肺KSなどの深部臓器病変におけるドキシルの治療効果についても、現在では十分な情報がありません。また現在、ドキシルの製造ラインに問題が発生していることから、欧米ではすでにKSの治療に認可されているタキソールの日本での使用も検討する必要性が出てきています。さらに、近年、世界的にHHV-8関連疾患としてのキャッスルマン病の報告例が急増しており、重篤かつ致死的な疾患であることから、日本における実態把握が急務となっている状況です。

本研究班では国内における上記の状況を把握し、その結果を踏まえた上で、HHV-8関連疾患の治療ガイドラインを作成することを目指しています。以上の趣旨をご理解の上、是非、この調査にご協力頂きたくお願い申し上げる次第です。お忙しいところを恐縮ですが、**平成24年2月10日まで**にご返信いただきれば幸いです。ご不明な点がございましたら、お手数ですが下記の連絡先までお問い合わせください。

「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に関する研究」
主任研究者：片野　晴隆　国立感染症研究所感染病理部
分担研究者：照屋　勝治（お問い合わせ）
（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
〒162-8655　東京都新宿区戸山1-21-1
Tel: 03-3202-7181　e-mail：kteruya@acc.ncgm.go.jp
今村　顕史　都立駒込病院感染症科
上平　朝子　国立病院機構大阪医療センター感染症内科科長

＜お願い＞
このアンケートは、webからもご回答いただけます。http://pleasereport.jp/hhv8/ をご覧ください。

別紙 1

カポジ肉腫症例回答票

用紙が不足の場合はコピーをしてくださいますようお願いします。
また、web から (http://pleasereport.jp/hhv8/) もご回答いただけます。

症例番号

1. 発 症 時　年 齢 (　　　　)、性 別 (□ 男性、□ 女性)

2. 発 症 時　CD4 数 (　　　　)/μl、ウイルス量 (　　　　)copies/ml、HAART (□ 有、□ 無)

3. 病変部位 (複数選択可)　□ 皮膚、□ 消化管、□ 口腔咽頭、□ リンパ節 (病理診断 (有、無))、□ 肺 (病理診断 (有、無))
□ 免疫再構築症候群 (IRIS) による発症あるいは悪化、
□ その他 (具体的部位 :　　　　)

4. 治　療
1) 内　容 (複数選択可)　□ なし、□ HAART、□ ドキシル、□ パクリタキセル、□ ABV 療法、
□ 局所療法 (具体的に :　　　　)

2) 治療効果　□ 軽快、□ 不変、□ 悪化

ドキシルを使用した場合→副作用について
□ G-CSF を要するほどの白血球減少、□ 手足症候群、
□ その他 (具体的に :　　　　)
□ 特になし

3) 予　後　□ 生存、□ 死亡 (主たる死因 : □ KS、□ 他の原因)
□ 転院 (転院先 :　　　　)
□ その他 (　　　　)

5. HHV-8 ウイルス量測定　□ 無、□ 有 (　　　　) copies/ml

貴施設名	ご回答者名
症例によっては、こちらから照会のご連絡を差し上げてよろしいでしょうか？ □ はい □ いいえ	
ご協力いただける場合の ご連絡先をお願いいたします。	FAX :
	電子メール :

ありがとうございました。ご協力いただいた回答数に応じて、薄謝 (図書カード) を進呈させていただきます。

別紙 1

キャッスルマン病症例回答票

用紙が不足の場合はコピーをしてくださいますようお願いします。
また、web から (http://pleasereport.jp/hhv8/) もご回答いただけます。

症例番号

1. 発 症 時　年 齢（　　　）、性 別（□ 男性、□ 女性）

2. 発 症 時　CD4 数（　　　）/μl、ウイルス量（　　　）copies/ml、HAART（□ 有、□ 無）

3. 診断方法　□ 病理診断

□ 臨床的診断 (疑い例は以下のいずれかの場合とします。)

38 度以上の発熱と CRP≧5mg/dl の炎症所見が 2 週間以上持続、あるいは反復した症例で、

□ 1. 多臓器不全、全身リンパ節腫脹をすべてを伴っており、かつ他の原因が特定できなかったもの。
□ 2. 血中に PCR で HHV-8 が証明されたもの。
□ 3. 全身のリンパ節腫脹があるにも関わらず、Ga シンチでこれらがすべて cold であることが確認できたもの。
□ 4. 原因不明の胸水あるいは腹水、あるいは全身浮腫を呈したもの。
□ 5. 原因不明の血小板減少 (<2 万 /μl) を呈したもの。
□ 6. その他、臨床的疑い例（具体的根拠：　　　　　　　　　　　　　　　　　）

4. 治　　療

1) 内　　容（複数選択可）　□ なし、□ HAART、□ ドキシル、□ デノシン、□ リツキサン、□ ステロイド、□ その他（具体的に：　　　　　　　　　　　　　　　　）

2) 治療効果　□ 完全寛解、□ 軽快、□ 不変、□ 悪化

ドキシルを使用した場合→副作用について

□ G-CSF を要するほどの白血球減少、□ 手足症候群
□ その他（具体的に：　　　　　　　　　　　　　　　　）
□ 特になし

3) 予　　後　□ 生存、□ 死亡（主たる死因：□ キャッスルマン病、□ 他の原因）

□ 転院 (転院先：　　　　　　　　　　　　　　　　)
□ その他 (　　　　　　　　　　　　　　　　)

5. HHV-8 ウイルス量測定　□ 無、□ 有（　　　）copies/ml

貴施設名	ご回答者名
症例によっては、こちらから照会のご連絡を差し上げてよろしいでしょうか？ □ はい □ いいえ	
ご協力いただける場合のご連絡先をお願いいたします。	FAX：
	電子メール：

ありがとうございました。ご協力いただいた回答数に応じて、薄謝（図書カード）を進呈させていただきます。

カポジ肉腫の現状把握および HHV-8 の抗体保有率の検討

研究分担者　上平 朝子
国立病院機構大阪医療センター　感染症内科

研究要旨

HHV-8 関連疾患であるカポジ肉腫、血球貪食症候群、キャッスルマン病の現状を把握するため、本年度は、大阪医療センターにおける HIV 感染者のカポジ肉腫症例について調査した。その結果、8 割以上の症例が軽快していたが、治療抵抗例や HHV-8 関連の悪性リンパ腫を発症した症例もみられた。しかし、治療開始の基準、治療期間、治療抵抗例の治療薬の選択に関する指標がなく、カポジ肉腫の診療ガイドラインの作成が必要であると考えられた。
また近年、日本人の抗 HHV-8 の抗体保有率についての報告が少ないことから、HHV-8 の HIV 感染者における抗 HHV-8 の抗体保有率の検討と HHV-8 関連疾患の検索を目的に研究を計画した。本年度は、研究計画書を作成し、院内の倫理委員会で承認された。次年度は、抗 HHV-8 の抗体を測定し、診療録から得られた臨床病態などと比較し検討を行う。

A．研究目的

HIV 感染者に発症するカポジ肉腫、血球貪食症候群、キャッスルマン病などは難治性病態であるが、いずれも診断や治療のガイドラインがない。また、関連ウイルスである HHV-8 の抗体保有率も、健常者を含め十分な検討が行われていない。そこで、HIV 関連カポジ肉腫のより有効な治療法の選択につなげることを目的にカポジ肉腫の現状を把握し、後方視的にその病態を検討する。さらに、HHV-8 抗体の保有率を調査し、日和見感染症や日和見腫瘍など含む病態との関連を検討する。

B．研究方法

1）大阪医療センターの HIV 感染者のうち、2005 年 9 月～ 2011 年 3 月までの 5 年半の間に生検により診断したカポジ肉腫症例について、年齢、性別、CD4 値、HIV-RNA 量、病変の部位、治療方法、転帰などを診療録より調査した。
2）大阪医療センターの HIV 感染者における HHV-8 の抗体保有率の検討と HHV-8 関連疾患の検索を行う。

患者背景		
性別	男性　n=24	女性　n=0
年齢（発症時）	26～61歳（中央値 40歳、平均 41.7歳）	
CD4陽性リンパ球数	1～406/μl	平均：111.5/μl
	＜200/μl	n=19
	≧200/μl	n=4
発症時のHIV-RNA量	660～1,300,000 copies/ml（中央値 189,500copies/ml）	
合併していたエイズ指標疾患	ニューモシスチス肺炎	5例
	CMV感染症（肝・脾・リンパ節以外）	3例
	カンジダ症（食道）	2例
	悪性リンパ	2例
	クリプトコッカス症（肺以外）	1例
	結核	1例
転帰	軽快　21例　死亡　1例　その他（治療中・転院など）2例	

図 1　大阪医療センターカポジ肉腫 24 例の患者背景

（倫理面への配慮）

個人が特定されないように、氏名・住所・生年月日・カルテ番号といった項目は調査項目から除外した。臨床情報の取り扱いについては注意を行った。

C．研究結果

1）大阪医療センターのHIV感染者のうち、当該期間で生検により診断したカポジ肉腫は24例であった。全例が男性、年齢は26～61歳（中央値：40歳）、カポジ肉腫発症時のCD4値は1～406/μl（平均：111.5/μl）、HIV－RNA量は660～1,300,000copies/ml（中央値：189,500copies/ml）。転帰は軽快21例、死亡1例、その他（治療中・転院など）2例であった（図1）。死亡した1例は、liposomal Doxorubicinによる6回の全身化学療法を施行後、病変は短期間に全身に転移し、血球貪食症候群を併発、骨や皮下に腫瘤を形成するに至り、HHV-8関連の悪性リンパ腫を発症した。本症例は、HHV-8のウイルス量と病勢が大きく関連しており、HHV-8が関連した難治性病態であったと考えられる。今後、HHV-8関連疾患について早期に診断し、適切な治療につなげることが重要である。

病変の部位では、四肢末梢が最も多く、次いで消化管、口腔内、体幹、気道、顔面、リンパ節、外陰部の順であった。化学療法を行っていたのは、13例（54％）であった（図2）。治療薬としては、liposomal Doxorubicin（Doxil®）が全例で使用されていた。化学療法の施行回数は6クールが最も多かった。免疫再構築症候群の発症は13例中8例（61％）で、その全例で化学療法が必要となっていた（図3）。

経過中に免疫再構築症候群により悪性リンパ腫（バーキットリンパ腫）を発症し、カポジ肉腫も増悪を繰り返した1例は、左鼡径部の広範囲にわた

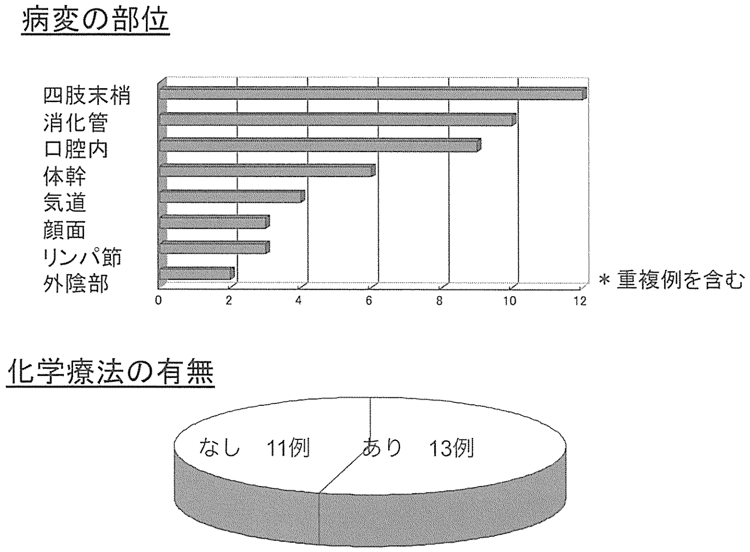

図２

化学療法の種類

Liposomal doxorubicin	13例	
VP-16	1例	
Paclitaxel	1例	＊重複あり

化学療法の施行回数（Liposomal doxorubicin 13例）

6Kur	6例
7Kur	1例
8Kur	3例
10kur以上	2例
治療中	1例

免疫再構築症候群の有無（治療終了　12例）

あり 8例
なし 4例

＊増悪した8例は、全例で追加の化学療法を必要とした

図３

りカポジ肉腫を発症しており、liposomal Doxorubicin の治療を 10 クール行ったが、病変は左臀部から下肢全体に広がった。その後、悪性リンパ腫の治療として使用した VP-16 が、カポジ肉腫にも治療効果を認めたが一時的であった。そこで、liposomal Doxorubicin に治療抵抗性である場合、第二選択薬として有効であると報告されている Paclitaxel に変更し再治療を行った結果、病変部位は縮小傾向となり改善した。全経過として 2 年にわたる治療が必要となったが、以後は再燃も認めなかった。

2）大阪医療センターの HIV 感染者における HHV-8 抗体の保有率と HHV-8 関連疾患の検索

対象は、2000 年以降に大阪医療センターを受診した HIV 感染者のうち、包括同意が文書で取得された患者。方法は、HIV-RNA 量の測定のため採取された血漿の保存検体が存在する症例。保存された凍結血漿を用いて、ELISA 法で HHV-8 に対する抗体価の測定を行う。目標症例数は 100 例で、抗体価の結果を臨床情報との関連を検討する。診療録から性別、生年月、推定感染経路、CD4 値、HIV-RNA 量、抗 HIV 療法の有無、日和見感染症・日和見悪性腫瘍の既往と疾患名、合併症・併存症などを調査する。本年度は、研究計画書を作成し、平成 23 年 11 月 22 日に院内の倫理委員会へ提出し、平成 23 年 12 月 8 日に承認された。

D．考察

ART 時代になり、カポジ肉腫の予後は大きく改善した。当院の症例調査でも 24 例中 21 例（87%）が軽快していたが、中には重篤な難治症例も認められた。通常、カポジ肉腫の治療は、皮膚に病変が限局している場合、ART のみで軽快することもあるが、出血や疼痛を伴う場合や消化管・気道に病変を有する際には第一選択薬である liposomal Doxorubicin による全身化学療法を施行することが推奨されている。しかし、治療抵抗例では、代替薬が承認されておらず、治療薬の選択に苦慮する。また、カポジ肉腫は免疫再構築症候群による再燃や増悪時には治療が必要となる場合もあることから、多疾患合併例では複雑な病態が重なり、治療のタイミングにも難渋する。

カポジ肉腫は比較的よく遭遇する HIV 関連疾患であるが、治療や診断のガイドラインがない。今後、エイズ診療拠点病院などにカポジ肉腫の現状についての調査を行い、多施設の診療状況を検討し、診療ガイドラインの作成が必要であると考える。

また HHV-8 は、カポジ肉腫以外にもキャッスルマン病や HHV-8 関連の悪性リンパ腫、血球貪食症候群といった非常に難治性病態の発症に関連している。これらは非特異的で多彩な症状を呈することから診断も治療も難しい。しかし、病状が急速に進行する場合もあり、できるだけ早期に適切な治療につなげることが必要である。

しかし HHV-8 の抗体保有率は、日本の一般人口や HIV 感染者において検索した報告が少なく、十分な検討が行われていない（図 4）。そこで、次年度は、大阪医療センターに通院中の HIV 感染者 100 例において HHV-8 に対する抗体価を測定し、連結可能匿名化を行った上で、診療録より原疾患の病状を把握し、日和見感染症や腫瘍の有無などの臨床情報との関連性について検討を行うことを考えている。

Identification of antigenic proteins encoded by human herpesvirus 8 and seroprevalence in the general population and among patients with and without Kaposi's sarcoma.
Katano H, Iwasaki T, Baba N, Terai M, Mori S, Iwamoto A, Kurata T, Sata T.
J Virol. 2000 Apr;74(8):3478-85.　PMID: 10729121

一般人口：1.4%
KS陰性のHIV感染者（sexual transmission）：63.6%

Seroprevalence of human herpesvirus 8 in human immunodeficiency virus 1-positive and human immunodeficiency virus 1-negative populations in Japan.
Fujii T, Taguchi H, Katano H, Mori S, Nakamura T, Nojiri N, Nakajima K, Tadokoro K, Juji T, Iwamoto A.
J Med Virol. 1999 Feb;57(2):159-62.　PMID: 9892401

一般人口：0.2%
HIV感染者：12%

Seroprevalence of human herpesvirus 8 in Okinawa, Japan.
Satoh M, Toma H, Sato Y, Futenma C, Kiyuna S, Shiroma Y, Kokaze A, Sakurada S, Sata T, Katano H.
Jpn J Infect Dis. 2001 Jun;54(3):125-6. No abstract available.　PMID: 11544407

那覇市：1.4%、南大東島：3.2%

図 4　日本における抗 HHV-8 抗体保有率
日本の一般人口、HIV 感染者における抗 HHV-8 抗体保有率を検索した近年の報告は少ない