厚生労働科学研究費補助金［新興インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業（新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業）］
研究分担者報告書

Ｈｉｂ、肺炎球菌、ＨＰＶ及びロタウイルスワクチンの各ワクチンの有効性、安全性並びにその投与方法に関する基礎的・臨床的研究
日本人男性 HIV 感染者における HPV 関連肛門病変の現状に関する研究

研究分担者　大石和徳　国立感染症研究所感染症疫学センター
研究協力者　菅沼明彦　都立駒込病院感染症科
研究協力者　藤原　崇　　都立駒込病院消化器内科

研究要旨：男性 HIV 感染者において、今後 HPV 関連肛門病変の増加が世界的に懸念されているが、国内における現状についての報告は乏しい．当院通院中の男性 HIV 感染者における、浸潤型肛門癌および肛門上皮内腫瘍（AIN）を有する症例について検討した．浸潤型肛門癌の 5 例は、平均年齢 57.0 歳、平均 CD4 陽性リンパ球最低値 53.8/μL であり、肛門性交歴、喫煙歴などの危険因子が見られた．II 期以上の進行した肛門管癌は予後不良であった．AIN は、下部消化管内視鏡を実施した男性 HIV 感染者 103 例中 26 例（25.2%）に認められた．上皮内癌（CIS）の 4 例には治療介入が行われた．HIV 感染者における AIN 症例は潜在的に相当数に上ることが推測された．AIN のスクリーニング、治療については、解決すべき課題が多いことからも、これらの課題の克服に加えて、HPV ワクチンによる予防に関する研究が今後より重要性を増すと思われる．

A．研究目的

HIV 感染症は、強力な抗 HIV 薬の出現により、日和見感染症による死亡者は大きく減少し、著しい予後の改善に寄与している．HIV 感染者の長期予後が改善するとともに、悪性腫瘍、代謝性疾患、心血管系病変などが大きな健康問題として顕在化し、今後の課題となっている．

ヒトパピローマウイルス（HPV）は、子宮頚癌、肛門癌、頭頚部癌などの悪性腫瘍および尖圭コンジローマ、気管乳頭腫症などの発生に関与している．HIV 感染者は免疫不全を背景に特に HPV 関連腫瘍の発生率が高いことが知られている．現在、多くの国や地域において、男性同性愛者が HIV 感染症の流行の中心となっており、これらにおいて肛門癌の増加が報告されている[1]．HPV に起因する疾患の予防を目的として、2 価及び 4 価 HPV ワクチンが実用化されているが、現時点において両者とも男性への適応が認められていな

い．今回、我々は男性 HIV 感染者における HPV 関連疾患の現状を把握、とその検討を行った．

B．研究方法

1) 浸潤型肛門癌の検討．

当院にて継続的に治療を受けた男性 HIV 感染者について、浸潤型肛門癌を発症したものについて、診療録を用いて後方視的に調査を行った．調査項目は、年齢、CD4 陽性リンパ球数最低値、肛門性交歴、喫煙歴、ＨＩＶ感染症診断から肛門癌診断までの期間、病変部位、病期、診断時症状、治療、転帰とした．

2) 肛門上皮内腫瘍（anal epithelial neoplasia, AIN）の検討．

2012 年 6 月から 2014 年 9 月の期間に、大腸内視鏡検査を実施された HIV 感染者における AIN（上皮内癌 CIS を含む）の検討を、診療録を用いて後方視的に行った．調査項目は、HIV 及びＡＩＮ診断時の年齢、CD4 陽性リンパ球数（ＡＩＮ診断時及び最低値）、AIN 診断時の抗ＨＩＶ療法の有無、日和見感染症の有無、内視鏡所見とした．

C．研究結果

1) 対象は 5 例であり、肛門癌診断時の平均年齢 57.0 歳（39-66）、平均 CD4 陽性リンパ球数最低値 53.8/μL であった．肛門性交歴を 5 例全例、喫煙歴を 4 例に認めた．ＨＩＶ感染症診断から肛門癌診断までの期間であるが、HIV 感染症診断時に 2 例が診断されているが、他の 3 例は HIV 診断後 7 年、15 年、22 年であった（表 1）．病変部位は肛門管 4 例、肛門辺縁 1 例であった．肛門管癌 4 例の病期は、Ⅰ期 1 例、Ⅱ期 1 例、ⅢB 期 2 例であり、肛門辺縁癌 1 例はⅡ期であった．診断時の症状として、肛門部の疼痛、違和感、排便時出血、腫瘤触知が見られた．治療は、肛門管癌 4 例全例に放射線化学療法が選択され、この内 2 例が腹会陰式直腸切断術を受けていた．転帰は、肛門管癌Ⅰ期の 1 例及び肛門辺縁癌 1 例は生存しているが、Ⅱ期以上に進展した肛門管癌 3 例は死亡している（表 2）．

2) 2012 年 6 月より 2014 年 9 月に当院で HIV 感染者に実施された大腸内視鏡検査数は、103 例であり、進行肛門管癌、肛門辺縁癌を除いた AIN(上皮内癌 CIS を含む)の所見を呈した症例が 26 例（25.2%）であった．この 26 例の背景は、ＡＩＮ診断時平均年齢 41.2 歳（24-73）、ＣＤ４陽性リンパ球数 203.5/μL、日和見感染症合併例 19 例、抗 HIV 療法導入例 7 例であった（表 3）．大腸内視鏡を複数回実施されたものが 13 例であった．初回の大腸内視鏡所見は WHO 分類にて mild dysplasia に分類されるものが 26 例中 12 例と最も多く認められた（表 4）．複数回大腸内視鏡が実施された 13 例のうち、2 回目以降異型性の進行 6 例、不変 5 例、改善 2 例であった．観察期間中に CIS が 4 例に診断された（表 5）．4 例全例に治療介入が行われ、焼灼術 2 例、粘膜切除術 1

例、放射線化学療法１例であった.

D. 考察

今回我々は、男性HIV感染者における進行型肛門癌及びその前癌病変となる AIN 症例について検討を行った.

当院では、1985 年より HIV 感染者への診療を行っているが、肛門癌は 2000 年台より、経験されるようになっており、HIV 感染者の予後の改善と関連していると思われる. 肛門癌の危険因子として、nadir CD4 陽性リンパ球数低値、受動的肛門性交歴、肛門部 HPV 病変の既往、喫煙、抗ＨＩＶ薬を継続し 50 歳以上となったもの、などがあげられている 2). 当院での 5 例経験されているが、平均年齢は 57.0 歳と高く、平均 nadirCD4 陽性リンパ球 100/mL 未満であり、多くが肛門性交歴、喫煙歴を有しており、既知の危険因子を有していた.

近年、ＨＩＶ感染者における肛門癌の予後は、非 HIV 感染者と同等であるとの報告が認められるが [3)]、当院での症例では、II 期以上に進展した肛門管癌症例はいずれも救命に至っておらず、予後不良であることが示されている. この結果からは、早期に肛門癌を診断することが患者の救命において極めて重要であることを示唆している。危険因子を有する HIV 感染者については、肛門疾患を示唆する症状を積極的に聴取することが必要と考えられる.

男性 HIV 感染者に実施した大腸内視鏡 103 例中、AIN 認めた症例が 26 例（25.2%）であり、AIN1 に相当する mild dysplasia が最も多く認められていたが、癌化の危険が高いとされる AIN2 以上に相当する moderate dysplasia 以上の病理所見を呈するものが 11 例（10.7%）に認められた. HIV 感染者における AIN の割合については、多くの研究が示されており、タイでの男性同性愛者を対象とした研究では、AIN2 以上の異型性を認めたものが、HIV 感染者 29% 、非 HIV 感染者 8% と報告されている 4). 本研究の対象者は、日和見感染症を発症した症例が 19 例を占めており、HIV 診断早期の合併症スクリーニングとして大腸内視鏡検査が行われてものが多い点に留意する必要がある. 抗 HIV 療法が導入され、長期に経過している症例が本研究では、少ないことから更なる症例の蓄積と長期にわたる経過観察が必要である.

HIV 感染者は AIN の頻度が高いが、AIN 自体により生じる自覚症状が乏しいことから、無症状の HIV 感染者に対して、どのように有効なスクリーニングを実施するかが問題となっている. 現在この点について、検査法、実施間隔などめぐり議論がなされている. 肛門粘膜を擦過して行う Pap smear test が外来でも行いうる簡便な方法として、実施されているが、癌化の可能性が高いとされる高度異型度を示す病変の検出感度が低いとの報告が認められる [5)]. 本研究では、大腸内視鏡を実施した症例について後方視的に検討したが、無症状者に対するスクリーニングとして、本検査を実施するのは、費用及び腸管の前処置の必要性などの負担が少なくなく、容易には実施しえない. 肛門病変の観察に腸管への前処置を必要としない high-resolution anoscopy の使用も報告さ

れているが、外来診療での実施は容易ではない.

AIN が確認された場合に、再検査の実施時期についても議論がある. 今回、複数回の大腸内視鏡検査が実施された 13 例は、進展、不変、改善がいずれもが認められたが、このような組織像の経時的変化についての長期的な研究の必要性が指摘されている[6].

AIN の治療は、局所への薬剤塗布、粘膜切除、焼灼術、内視鏡的粘膜切除、手術療法など多彩であるが、治療方法及び治療介入の時期が標準化されていない[6]. 先に触れた AIN 組織像の経時的変化や、治療介入の費用対効果が明瞭となっていないなどの点に加えて、患者への相応の負担もあることから、治療介入の判断を難しくしている. 浸潤型肛門癌へ進展する可能性の高い CIS4 例には治療介入が行われたが、CIS についても、浸潤型肛門癌と同様に放射線化学療法とするか、粘膜切除、焼灼術などの局所療法を選択するのかについて見解が一致していない. 現時点において、これらの治療法についての長期的な比較を行った試験は乏しく、今後の検討課題となっている.

近年、HPV ワクチン接種により、AIN が抑制されることが示されてきている. Palefsky らの 16 歳から 26 歳までを対象とした研究では、4 価 HPV ワクチンに含まれる 6 型、11 型、16 型、18 型に関連する AIN2/3 について、54.2% の減少を認めたと報告されている[7]. これまでに示したように HPV 関連肛門病変のスクリーニング、治療については、解決されていない問題が少なからず存在しており、疾患の抑制について HPV ワクチンによる予防により重点を置く必要があると考えられる. また、HIV 感染者では、非 HIV 感染者と比較して、複数のタイプの HPV 感染例が多い、悪性度の高いタイプのものが多いなどの特徴を有し、現在の HPV ワクチンに含まれる 16 型、18 型以外による腫瘍性病変の形成が、非 HIV 感染者に比べると多いとの報告がみられている. 今後、海外で認可された、6/11/16/18/31/33/45/52/58 型を含む 9 価ワクチンについても、その有効性、安全性について日本人を対象とした研究が必要と思われる.

E. 結論

HIV 感染者における、浸潤型肛門癌及び AIN 症例について検討を行った. 浸潤型肛門癌は近年になり診断される例が見られるが、進行例の予後は不良である. 浸潤型肛門癌の発生母地となる AIN については、検査実施者の約 25%に認められた. AIN・CIS のスクリーニング及び治療法については、現在も議論となっている.

近年、HPV ワクチン接種による AIN への予防効果が示されてきており、HPV ワクチン接種の男性への応用が期待される.

文献

1) Patel P, Hanson DL, Sullivan PS, et al. Incidence of Types of Cancer among HIV-Infected Persons Compared with the General Population in the United States, 1992-2003 Annals of Internal Medicine 2008;148:728-736

2) Kreuter A, Wieland U. Human papillomavirus-associated diseases in HIV-infected men who have sex with men. Current Opinion in Infectious Diseases 2009; 22: 109-114
3) Christoph Oehler-Ja¨nne, Florence Huguet, Sawyna Provencher, et al. HIV-Specific Differences in Outcome of Squamous Cell Carcinoma of the Anal Canal: A Multicentric Cohort Study of HIV-Positive Patients Receiving Highly Active Antiretroviral Therapy. JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY 2008; 26: 2550-7
4) Phanuphak N, Teeratakulpisarn N, Triratanachat S. High prevalence and incidence of high-grade anal intraepithelial neoplasia among young Thai men who have sex with men with and without HIV. AIDS. 2013 ;27:1753-62.
5) Winnie W.Y. Tonga, Fengyi Jinb, Leo C. McHughc, et al. Progression to and spontaneous regression of
high-grade anal squamous intraepithelial lesions
in HIV-infected and uninfected men. AIDS 2013, 27:2233-2243
6) Stephen E Weis. Current treatment options for management of anal intraepithelial neoplasia.
OncoTargets and Therapy 2013:6 651-665
7) Joel M. Palefsky, Anna R. Giuliano, Stephen Goldstone. et al. HPV Vaccine against Anal HPV Infection and Anal Intraepithelial Neoplasia.
New England Journal of Medicine 2011; 365:1576-85.

危険情報

なし.

F. 研究発表

1. 学会発表・

田中　勝、関谷紀貴、柳澤如樹、
<u>菅沼明彦</u>、今村顕史、味澤　篤
肛門管癌を合併したHIV感染者6例の臨床的検討. 第27回日本エイズ学会学術集会

H. 知的財産権の出願・登録状況

１. 特許取得

なし.

２. 実用新案登録

なし.

表 1.　肛門癌症例の背景

症例	部位	病期	診断時症状	治療	転帰
1	AC	Ⅰ	肛門痛	放射線化学療法 腹会陰式直腸切断術	生存
2	AC	Ⅱ	肛門痛 排便時出血	放射線化学療法	診断27ヶ月後 死亡
3	AC	ⅢB	排便時出血	放射線化学療法 腹会陰式直腸切断術	診断15ヶ月後 死亡
4	AC	ⅢB	肛門違和感	放射線化学療法	診断14ヶ月後 死亡
5	AM	Ⅱ	腫瘤触知	腫瘍切除術	生存

AC : 肛門管　AM: 肛門辺縁

表 2.　肛門癌症例の臨床経過

症例	年齢(歳)	Nadir CD4 (/μL)	肛門性交	喫煙	HIV診断-肛門癌診断
1	39	32	あり	あり	7年
2	55	99	あり	あり	0か月
3	65	97	あり	なし	0か月
4	66	40	あり	あり	22年
5	60	1	あり	あり	15年

表 3． AIN 症例の背景

大腸内視鏡検査実施者数	103例
AIN/CIS*	26例（25.2%）

AIN/CIS 症例の背景

AIN診断時平均年齢	41.2歳（24-73）
CD4陽性リンパ球数	203.5/μL
日和見感染症合併例	19例
抗HIV療法導入例	7例

* 進行肛門管癌、肛門癌除く

表 4． 初回大腸内視鏡検査の病理所見

所見なし	1
Condyloma	2
Mild	12
Mild-moderate	3
Moderate	1
Moderate-severe	5
Severe	4
Severe- carcinoma in site	1

表 5．　複数回の大腸内視鏡検査を実施された 13 例における病理学的所見の変化

進行	6例
不変	5例
改善	2例