

201421034A

別紙1

厚生労働科学研究費補助金

エイズ対策研究事業

研究課題名 非AIDS関連悪性腫瘍増加時代における消化管腫瘍の研究  
-内視鏡を用いた早期発見プログラム確立- (H26-エイズ-若手-003)

平成 26年度 総括研究報告書

研究代表者 永田 尚義

平成27年4月

別紙2 研究報告書目次

I.	総括研究報告書 . . . . .	p 1-5
II.	研究成果の刊行に関する一覧表 . . . . .	p 6

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）総括 研究報告書

研究課題：非 AIDS 関連悪性腫瘍増加時代における消化管腫瘍の研究-内視鏡を用いた早期発見プログラム確立-

課題番号：H 2 6 -エイズ-若手-0 0 3

研究代表者：永田 尚義 国立国際医療研究センター 消化器科

研究分担者：同上

研究要旨

わが国では、抗 HIV 薬の効果により HIV 感染者の長期生存が可能となっているが、悪性腫瘍で QOL 低下や死亡に至ることも少なくない。欧米では、非 AIDS 関連悪性腫瘍、(Non-AIDS-defining Malignancies;以下 NADM) の増加が問題となっており、HIV 感染者は非感染者と比べリスクであることがわかっているが、わが国の疫学データは皆無である。

本研究では、わが国の癌死亡原因の多くをしめる消化管癌（食道癌、胃癌、大腸癌、肛門管癌）に注目し、消化管癌の発生頻度を HIV 感染の有無で異なるかを検証するとともに、HIV 感染者における消化管癌発生のリスクを明らかにするものである。

内視鏡を用いて病変組織採取をおこない癌病変だけでなく前癌病変（咽頭食道 dysplasia、胃腸上皮化生、大腸腺腫、肛門コンジローマ）も評価する点が特色であり、発癌性ウイルスや細菌との関連を検証する点が独創的である。わが国の優れた内視鏡診療体制を鑑みると実現可能性が高く、内視鏡受診者を対象とした疫学研究は世界でも類を見ない。

A. 研究目的

- 1) HIV 感染者、非感染者における消化管癌および前癌病変の頻度の違いを明らかにすること。
- 2) NADM のリスク因子（発ガン物質である喫煙・アルコールの曝露、免疫、高齢など）を同定すること。
- 3) 消化管粘膜組織における発癌性病原体（EBV、HPV、ピロリ菌）を調べ、前癌病変への関与を明らかにすること。

## B. 研究方法

研究1) HIV感染者における消化管 NADM (癌病変) の頻度を明らかにする研究 (多施設共同研究、1-2年度) エイズ治療拠点病院の協力をあおぎ、HIV感染者における食道癌、胃癌、大腸癌、肛門管癌のデータを集計する。HIV患者における消化管 NADM の罹患率を明らかにするものである。

研究2) HIV感染者、非感染者における前癌病変の頻度の違いを検討する研究 (単施設: 1-3年度)

当院で採取した内視鏡生検組織から、詳細に前癌病変の病理学的評価を行い、NADMの前癌病変である食道 dysplasia、胃腸上皮化生、大腸腺腫、肛門コンジローマの頻度を明らかにする。さらに、HIV感染症の有無による違いを検討する。

研究3) NADM のリスク因子を同定する研究

内視鏡前の臨床因子とくに発癌物質 (喫煙、アルコール)、免疫状態を詳細に評価し、前癌病変と発生との関連を case-control 研究から明らかにし、NADMハイリスク患者を同定する。

研究4) 消化管粘膜における発癌性ウイルスと前癌病変への関与を明らかにする研究 (1-3年度)

直腸-肛門前癌病変における oncogenic-HPV の関与、また、胃腸上皮化生発生と EBV 感染の関与を明らかにする。HPV 感染、EBV 感染を PCR 法にて調べる。また、日本人に多いヘリコバクターピロリ菌の胃粘膜感染状況をしらべ、HIV患者、非 HIV患者との比較を行う。

### (倫理面への配慮)

本研究は、「臨床疫学に関する倫理指針」に基づく倫理的原則、ヘルシンキ宣言 (2008年 韓国ソウル) の主旨および本試験実施計画書を遵守して実施し、個人の人権の擁護を厳守するようにした。

被験者の秘密および個人情報の保護、研究を実施するにあたっては、被験者の秘密 (プライバシー) および個人情報を保護する。具体的には、本研究における検査のために被験者の検体 (生検組織) は匿名化した研究 ID 番号にて保管される。

## C. 研究結果

研究1) 消化管 NADM の頻度 (多施設共同研究)

AIDS 拠点病院へ共同研究を依頼。HIV感染者の消化管疾患情報が取り出せる施設は当院を含めて3施設のみであった。各施設での臨床情報収集が困難な事がわかり、研究期間を2年から3年に延長し、HIV感染者の消化管 NADM データベース構築を行う予定である。

研究2) HIV感染者、非感染者の前癌病変の頻度

HIV感染者と非 HIV感染者の大腸癌の前癌病変 (大腸腺腫) の頻度を調べたところ、HIV感染者では 16% (29/177)、非 HIV感染者では 22.6% (44/177) で有意な違いを認めなかった (adjusted odds ratio, 0.66, p=0.16)。

### C. 研究結果のつづき

過去約4年でHIV感染者と非HIV感染者の肛門管癌の前癌病変（肛門コンジローマ）の頻度を調べたところ、HIV感染者では13%（32/244）、非HIV感染者は0.04%（1/2433）とHIV感染者で極めて高率（ $p < 0.01$ ）であると分かった。多変量解析では、HIV感染は肛門コンジローマのリスク因子と分かった（adjusted OR, 177,  $p < 0.001$ , 現在英文誌に投稿中）。胃腸上皮化生に関しては、病理読影を追加し検討を行う予定である。

#### 研究3) NADMのリスク因子同定

HIV感染者177人における大腸腺腫の関連を調べたところ、年齢（adjusted OR, 2.3,  $P < 0.01$ ）がリスク因子であったが、MSM、CD4値、HIV-RNA値、過去の抗HIV治療歴、喫煙、アルコールは大腸腺腫発症と関連を認めなかった。一方、HIV感染者244人における肛門コンジローマのリスクは、喫煙（OR, 3.8）、CD4低値（per 100/ $\mu$ l decrement, OR, 1.3）がリスク因子であるとわかった（現在英文誌に投稿中）。

#### 研究4) 発癌性ウイルスと前癌病変との関与

大腸腺腫とoncogenic HPV感染との関連リスクを調べたところ、関連は認めなかった（adjusted OR, 0.25,  $p < 0.01$ ）。一方、肛門管コンジローマとの関連では、oncogenic HPV感染との関連を認めた（adjusted OR, 5.4,  $p = 0.008$ ）また、oncogenic HPVの中でもHPV type 16 or 18が最も関連が強い（OR, 4.9,  $p < 0.001$ ）ことが分かった（現在英文誌に投稿中）胃腸上皮化生とEBV感染との関連、ヘリコバクターピロリ菌とHIV感染症との関連は次年度以降検討していく。

### D. 考察

大腸腺腫をHIV感染者と非HIV感染者において調べたが、両群間に有意な頻度の違いを認めなかった。本結果は、アジアでは初めてのデータである。HIV感染が大腸腺腫のリスクになるかについて、欧米からリスクであるとする報告（Gut. 2009;58:1129-1134）とそうでないとするもの（*J Clin Gastroenterol.* 2010;44:77-78.）があり、一致した見解は得られていない。本研究を含めたこれまでのHIV感染者は200例以下と少なく、今後多数例での再検討が必要であると考え。一方、観察期間中に肛門管癌は認めなかったが、前癌病変であるコンジローマは、HIV感染者において極めて頻度が高いことが分かった。また、研究4)では、HIV感染者の肛門コンジローマはoncogenic HPV感染（とくに16/18タイプ）と関連していた。これら2つの事実は、HIV感染が肛門管癌のリスクであることを示唆するものである。NADMのリスクは発癌物質（タバコ、アルコール）や免疫低下によって上昇することが示唆されているが（*Oncol Rep* 2007;17:1121）、本研究では、大腸腺腫は高齢以外の明らかなリスク因子は同定できなかった。一方、肛門コンジローマに関しては喫煙、CD4低値がリスク因子とわかり、HIV患者の中でNADMのハイリスク群を同定できる可能性が示唆された。

#### **E. 結論（初年度研究の結論）**

日本でも HIV 感染者は肛門管癌のリスクであることが示唆された。一方、大腸腺腫は非 HIV 患者と比べて有病率に差がなく、リスクとはならなかったが、HIV 感染者も年齢とともにリスクが上昇することから、大腸癌スクリーニングは一般集団と同様な体制が必要であることが示唆された。症例数の蓄積によりハイリスク患者を同定できる可能性があり次年度以降の課題である。また、胃癌リスクにおける HIV 感染症の関与は、次年度以降さらなる解析が必要である。

#### **F. 健康危険情報**

本研究における有害事象、健康に害する事象はなかった。

#### **G. 研究発表**

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

#### **H. 知的財産権の出願・登録状況**

なし

別紙 4

分担研究者なし

別紙5

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
なし							

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
なし					

