

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

欧米では、非 AIDS 指標悪性腫瘍（Non-AIDS-defining Cancers:NADC）の増加傾向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示唆されている。しかし、日本人のデータは乏しい。2016 年度は、HIV 感染者の長期コホート研究から、HIV 感染者が NADC のリスクなのか？NADC の存在が死亡に影響するのか？を検証した。結果、胃癌、大腸癌、肝臓癌、肺癌が一般人口と比較し HIV 感染者でリスクが高かった。

さらに、死亡リスクも HIV 感染者において高かった。NADC の存在は死亡リスクを上昇させるため、早期に NADC を発見するスクリーニングプログラムの重要性が再認識された。また、リスク因子に関して調べたところ、年齢上昇、喫煙者、輸血製剤感染、薬物使用者、HBV 感染が独立したリスク因子であったが、CD4 や HIV ウイルス量、並存疾患（15 疾患を評価）は有意なリスク因子とはならなかった。

さらに、発見時の癌の特徴も明らかにした。癌の stage は、半数の患者で stage III or IV の進行癌であった。癌診断時の年齢中央値は 57 歳と若年であり、半数が 40 歳台であった。癌診断時にすべての患者で抗 HIV 薬がすでに投与されていた。

日本人 HIV 感染者は、一般人口と比べ胃癌、大腸癌、肝臓癌、肺癌のリスクが高い。これらの癌の発症および癌関連死を予防するプログラムの構築が必要であり、現状では、内視鏡検査および CT 検査を中心としたスクリーニングの体制確立が必要である。どのような患者に積極的な検査を推奨するかは、今後の課題であり、発癌性細菌・ウイルス、詳細な臨床因子の検討から、ハイリスクグループを同定していく必要がある。

A. 研究目的

- 1) 日本人 HIV 感染者における NADC の現状を示し、HIV 感染が NADC (とくに胃癌、大腸癌) のリスクになるかを明らかにする。
- 2) 消化管 NADC のリスク因子を同定する。
- 3) 消化管粘膜における発癌性ウイルスの関与を明らかにする。

B. 研究方法

2016 年度は NADC の長期発生率、長期死亡率、リスク因子の解明をおこなった。

研究 1) 累積 NADC 発生率 (コホート研究)

当院で定期的な follow-up を行った HIV 感染者のうち、観察期間内に内視鏡検査を受診したことがある患者を選定し、癌の累積発生率を Kaplan-Meier method を用いて算出する。さらに、一般人口と比較した HIV 感染者の NADC 発生リスクを算出するため、全国の人口動態統計データベースを使用し、年齢、性別を調整し各癌の標準化罹患比 (Standardized Incidence Ratio: SIR) を算出する。

研究 2) NADC のリスク因子 (コホート研究)

長期コホート研究から、NADC 発生リスクにおける発癌物質 (喫煙、アルコール)、肝炎ウイルス、sexual behavior、免疫状態 (nadir CD4)、抗ウイルス薬使用、並存疾患などとの関連を hazard ratio で算出する。さらに、NADC 発見時の癌の staging や発生年齢の特徴を明らかにする。

研究 3) 累積死亡発生率 (コホート研究)

死亡をアウトカムとした長期コホート研究も行い、癌の累積発生率を Kaplan-Meier method を用いて算出する。さらに、一般人口と比較した HIV 感染者の死亡リスクを算出するため、人口動態統計データベースを使用し、年齢、性別を調整した標準化死亡比 (Standardized Mortality Rate: SMR) を算出する。

研究 4) 死亡のリスク因子 (コホート研究)

HIV 感染者における死亡のリスク因子を同定するため、発癌物質 (喫煙、アルコール)、肝炎ウイルス、sexual behavior、免疫状態 (nadir CD4)、抗ウイルス薬使用、並存疾患などとの関連を hazard ratio で算出する。

C. 研究結果

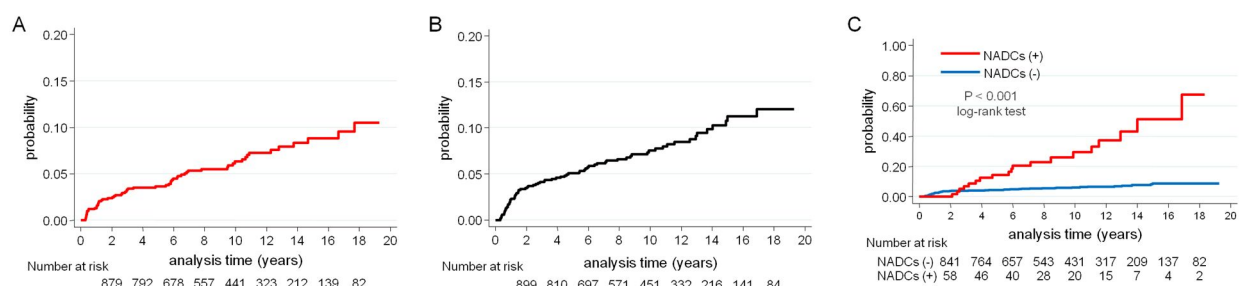
研究 1) 消化管 NADC 発生に関する長期コホート研究

研究 1 と 3)

1,001 例の HIV 感染者が解析対象。観察期間中央値 8.5 年の間に、NADC は 61 例(6%)であった。累積 NADC 発生率は 5 年で 3.7%、10 年で 6.1%と見積もられた(図 A)。

一方、観察期間中央値 9.1 年のうち、死亡は 76 例(7.6%)に認められた。全死亡率は 5 年で 5.9%、10 年で 7.5%と見積もられた(図 B)。HIV 感染者の標準化 NADC 罹患率は、胃癌(SIR 8.4)、大腸癌(SIR 9.3)、肝臓癌(SIR 24.3)、肺癌(SIR 4.9)において有意に増加していた。また、HIV 感染者の標準化死亡率(SMR 21.2)、標準化癌関連死亡率(SMR 12.5)も共に有意に増加していた。

NADC の存在は、総死亡リスクを有意に上昇させた(age and sex adjusted HR 5.6 [95%CI, 3.3-9.4], $p < 0.001$ 図 C)。



研究 2 と 4) HIV 患者の NADC リスク因子、死亡リスク因子

NADC のリスク因子は、多変量解析で、年齢上昇 (HR, 1.1)、喫煙者 (HR, 5.4)、輸血製剤感染 (HR, 2.7)、薬物使用者 (HR, 6.6)、HBV 感染(HR, 2.0)であったが、CD4 や HIV ウイルス量、並存疾患 (15 疾患を評価) は有意なリスク因子とはならなかった。

発見時の癌の stage は、半数 (49.2%) の患者で stage III or IV の進行癌であった。癌診断時の年齢中央値は 57 歳と若年であり、51%が 40 歳台であった。癌診断時にすべての患者で抗 HIV 薬がすでに投与されていた。

一方、死亡のリスク因子は、多変量解析にて、年齢上昇 (HR, 1.1)、薬物使用者 (HR, 5.3)、CD4 値 (HR, 0.99)、HBV 感染(HR, 2.2)、COPD (HR, 4.6)が有意な因子であった。

D. 考察

長期コホート研究では、follow-up 期間が長くなるにつれて癌発生および癌死亡が増加することがわかり、罹病期間が癌スクリーニングを行う一つの目安になると考えられた。また、癌の存在は、総死亡リスクを有意に上昇させるため、癌を早期診断する事の重要性が再確認された。日本の人口動態データベースを利用した検討では、HIV 感染者は胃癌、大腸癌、肝臓癌などの消化器癌や肺癌の発生率が一般人口と比べて高いことが分かった。スイスの HIV 感染者では自国の人口データベースを用いて、肛門癌、ホジキンリンパ腫、口腔内癌、肝臓癌、肺癌、皮膚癌において SIR が増加していた (JNCI.2005;97:425)。アメリカの HIV 感染者では、ホジキンリンパ腫、肝臓癌、肺癌において SIR が増加していた (IntJCancer.2008;123:187)。一方、アジア (台湾) の HIV 感染者では、腎臓癌、膀胱癌、皮膚癌、口腔癌、大腸癌、肝臓癌、肺癌において SIR が増加していた (BMC Cancer.2015;15:133)。我々のデータは台湾の結果と類似しているが、胃癌のデータはこれまでになく、これは日本の癌の特徴である可能性が示唆された。

E. 結論 (初年度研究の結論)

日本人のデータから HIV 感染は、胃癌、大腸癌、肝臓癌、肺癌のリスクを上昇させる事が分かった。これらの癌発症および癌関連死を予防するためには、内視鏡検査および CT 検査を中心とした早期癌発見プログラムの確立が必要である。どの様な患者に積極的な検査を推奨するかは、発癌性細菌・ウイルス、詳細な臨床因子の検討から、ハイリスクグループを同定していく必要である。

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

1. Takahashi Y, ○Nagata N, Shimbo T, Nishijima T, Watanabe K, Aoki T, Sekine K, Okubo H, Watanabe K, Sakurai T, Yokoi C, Mimori A, Oka S, Uemura N, Akiyama J. Upper Gastrointestinal Symptoms Predictive of Candida Esophagitis and Erosive Esophagitis in HIV and Non-HIV Patients: An Endoscopy-Based Cross-Sectional Study of 6011 Patients. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(47):e2138.
2. ○Nagata N, Watanabe K, Nishijima T, Tadokoro K, Watanabe K, Shimbo T, Niikura R, Sekine K, Akiyama J, Teruya K, Gatanaga H, Kikuchi Y, Uemura N, Oka S. Prevalence of Anal Human Papillomavirus Infection and Risk Factors among HIV-positive Patients in Tokyo, Japan. *PLoS One*. 2015;10(9):e0137434.
3. Takahashi Y, ○Nagata N, Shimbo T, Nishijima T, Watanabe K, Aoki T, Sekine K, Okubo H, Watanabe K, Sakurai T, Yokoi C, Kobayakawa M, Yazaki H, Teruya K, Gatanaga H, Kikuchi Y, Mine S, Igari T, Takahashi Y, Mimori A, Oka S, Akiyama J, Uemura N. Long-Term Trends in Esophageal Candidiasis Prevalence and Associated Risk Factors with or without HIV Infection: Lessons from an Endoscopic Study of 80,219 Patients. *PLoS One*. 2015;10(7):e0133589.
4. Nishijima T, ○Nagata N, Watanabe K, Sekine K, Tanaka S, Kishida Y, Aoki T, Hamada Y, Yazaki H, Teruya K, Gatanaga H, Kikuchi Y, Igari T, Akiyama J, Mizokami M, Fujimoto K, Uemura N, Oka S. HIV-1 infection, but not syphilis or HBV infection, is a strong risk factor for anorectal condyloma in Asian population: a prospective colonoscopy screening study. *Int J Infect Dis*. 2015;37:70-6.

2 . 学会発表

1. Nagata N, Cho H, Moriyasu S, Sakurai T, Watanabe K, Yokoi C, Yanase M, Akiyama J. THE DETECTION OF COLORECTAL NEOPLASTIC LESIONS IN ASYMPTOMATIC HIV-INFECTED SUBJECTS DURING SCREENING COLONOSCOPY. The utility of early colonoscopy in the management of acute lower gastrointestinal hemorrhage. 23rd United European Gastroenterology Week 2015 (UEGW 2015). Barcelona, Spain, October, 2015.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし