

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策政策研究事業）
分担研究報告書

血友病HIV感染者に対する癌スクリーニング法の確立に関する研究

研究分担者 岡 慎一

国立研究開発法人 国立国際医療研究センター エイズ治療・研究開発センター長

研究要旨

先行研究でも3年間で癌スクリーニングを2回実施したが、今回より血友病 HIV 感染者に対する正確な癌の incidence を算出し、全国規模でのスクリーニング実施に向けた指針作成の目的で研究を実施している。1年目であるが、既に53名の登録を行い順調に進行している。

A. 研究目的

平成28年度～30年度までに実施したFDG-PETを用いた癌スクリーニング研究でも、2年間で68例中6例に癌（腫瘍）が見つかり（有病率5.9%）、罹患率は2.9/100PYと予想以上に高率であった。この結果は、血友病 HIV 感染者に対する癌スクリーニングの重要性を示唆した。一方で、疑陽性も12例あり、特異度に問題も残った。また、FDG-PETを用いたスクリーニングでは、全国施設への均霑化はできないため、一般施設でも実施可能なスクリーニング法の有用性を検討する課題が残った。そこで今回は、全国施設への均霑化も視野に広げ、より感度、特異度の高い方法の確立を目指して研究を実施することとなった。

B. 研究方法

以下の1-4の検査結果から incidence を算出する前向き縦断研究である。1年以上の間隔を置いて2回実施する。

1. 甲状腺から前立腺をカバーする胸腹部造影CT検査

2. 上部消化管内視鏡検査

3. 便潜血検査（免疫法/2日法）

4. 腫瘍マーカー（AFP, CEA, PSA）

本研究で実施するCT検査日より遡って6か月以内に、一般診療の中で上部消化管内視鏡検査が行われている場合には、その検査所見を本研究のデータとして使用する。

血友病 HIV 感染者における癌の incidence の算出には、先行研究で実施した癌スクリーニングのデータも利用する。また、複数の癌の発生も考えられるため、先行研究にて癌の見つかった患者、癌治療中の患者も排除しない。なお、非観血的かつ非侵襲的治療法の確立として、分担3のみならず分

担1においても、新たな治療法を模索する。

（倫理面への配慮）

研究対象者に対する人権に配慮し、不利益・危険性の排除や説明と同意を十分に行い、文書同意を得た上で実施している。倫理委員会承認番号（分担1/2：NCGM-G-003311）

C. 研究結果

初年度の今年は、研究プロトコルの作成、臨床研究登録（UMIN CTR ID：000038231）を行い、11月より患者リクルートを開始した。2020年3月末現在で、53名の登録を行った。このうち、CT終了者28名、胃カメラ14名、便潜血23名、腫瘍マーカー25名であり、すべての検査が終了しているのは14名である。今回も、70例程度のリクルートを予定しており、2020年前半で1回目のスクリーニングを終える予定である。現在まで癌の確定している症例はないが、CTで有症状4名おり、うち1名は以前なかった膵臓のIPMNが見つかっており、今後の膵臓癌への進展が危惧される。また、1名において肝の早期濃染があり、やはりフォローが必要である。便潜血も4例で陽性であり、今後大腸ファイバーを予定する。PSAは、2例で上昇しており、うち1例は上昇率が高く、今後前立腺癌の性差が必要である。また、前回の癌スクリーニングで膵臓癌が見つかった1例の術後再発に対し、非侵襲的な治療として癌免疫療法を試みている。

D. 考察

今回の癌スクリーニングも順調に実施されている。今回の検討では、偽陽性が少なく、全国どこでも実施可能な頸部から骨盤までをカバーしたCTと胃カメラを検査の柱とした。まだ途中経過であるが、疑い例は見つかっており、今後の精査の結果

が重要となる。HCV 治癒後の HCC は、以前からいわれており、注目すべき癌の一つではあるが、前回のスクリーニングから、膵臓の腫瘍が予想より多い。今回も膵臓癌の前癌状態といえる IPMN が見つかっており、早期診断の価値が高まる可能性がある。また、前回の研究と合わせ長期の経過観察にて、より正確な癌の Incidence が明らかとなり、一般と比較した考察が可能になると思われる。

E. 結論

2 期目の癌スクリーニングは、順調に経過している。以前無かった膵臓の IPMN が発見されており、今後のフォローが重要である。今回は、全国どこでも実施可能な胸腹部 CT と胃カメラを主体としており、血友病 HIV 感染者の癌スクリーニングの全国への一般化が可能となる。

F. 研究発表

- 1) Murakoshi H, Kuse N, Akahoshi T, Yu Z, Chikata T, Borghan M, Gatanaga H, Oka S, Sakai K, and Takiguchi M. Broad recognition of circulating HIV-1 by HIV-1-specific CTLs with strong ability to suppress HIV-1 replication. *J Virol* 93 (1). pii: e01480-18, 2019.
- 2) Ishida Y, Hayashida T, Sugiyama M, Tsuchiya K, Kikuchi Y, Mizokami M, Oka S, and Gatanaga H. Full-genome analysis of hepatitis C virus in Japanese and non-Japanese patients coinfecting with HIV-1 in Tokyo. *JAIDS* 80 (3): 350-357, 2019
- 3) Komatsu K, Kinai E, Sakamoto M, Taniguchi T, Nakao A, Sakata T, Iizuka A, Koyama T, Ogata T, Inui A, and Oka S. Various associations of aging and long-term HIV infection with different neurocognitive functions: Detailed analysis of a Japanese nationwide multicenter study. *J NeuroVirol* doi: 10.1007/s13365-018-0704-7, 2019.
- 4) Zou C, Murakoshi H, Kuse N, Akahoshi T, Chikata T, Gatanaga H, Oka S, Hanke T, Takiguchi M. Effective Suppression of HIV-1 Replication by Cytotoxic T Lymphocytes Specific for Pol Epitopes in Conserved Mosaic Vaccine Immunogens. *J Virol* 93 (7): e02142-18, 2019.
- 5) Sun HY, Uemura H, Wong NS, Chan DPC, Wong BCK, Lin PH, Su LH, Hung CC, Oka S, Chang SY, and Lee SS. Molecular epidemiology of acute HCV infection in HIV-positive patients from Hong Kong, Taipei, Tokyo. *Liver Int* 19 (1): 65, 2019.
- 6) Matsunaga A, Oka M, Iijima K, Shimura M, Gatanaga H, Oka S, Ishizaka Y. A quantitative system for monitoring blood-circulating viral protein R of human immunodeficiency virus-1 detected a possible link with pathogenic indices.

- AIDS Res Hum Retroviruses. doi: 10.1089/AID.2019.0016. 2019.
- 7) Kulkarni S, Lied A, Kulkarni V, Rucevic M, Martin MP, Walker-Sperling V, Anderson SK, Ewy R, Singh S, Nguyen H, McLaren PJ, Viard M, Naranbhai V, Zou C, Lin Z, Gatanaga H, Oka S, Takiguchi M, Thio CL, Margolick J, Kirk GD, Goedert JJ, Hoots WK, Deeks SG, Haas DW, Michael N, Walker B, Gall SL, Chawdhury F, Yu XG, Carrington M. CCR5A S IncRNA variation differentially regulates CCR5, influencing HIV disease outcome. *Nat Immunol* 20(7) :824-834, 2019.
 - 8) Shiojiri D, Kinai E, Teruya K, Kikuchi Y, Oka S. Combination of Clindamycin and Azithromycin as Alternative Treatment for Toxoplasma gondii Encephalitis. *Emerg Infect Dis* 25(4):841-843. 2019.
 - 9) Chikata T, Paes W, Akahoshi T, Partridge T, Murakoshi H, Gatanaga H, Ternette N, Oka S, Borrow P, Takiguchi M. Identification of Immunodominant HIV-1 Epitopes Presented by HLA-C*12:02, a Protective Allele, Using an Immunopeptidomics Approach. *J Virol*. 93(17). pii: e00634-19. 2019.
 - 10) Paes W, Leonov P, Partridge T, Chikata T, Murakoshi H, Frangou A, Brackenridge S, Nicastri A, Smith AG, Learn I, Li Y, Parker R, Oka S, Pellegrino P, Williams I, Haynes BF, Michael AJ, Shaw GM, Hahn BH, Takiguchi M, Ternette N, and Borrow P. Contribution of proteasome-catalyzed peptide cis-splicing to viral targeting by CD8+ T cells in HIV-1 infection. *PNAS* 116(49): 24748-24759. doi: 10.1073/pnas.1911622116.
 - 11) Oka S, Ogata M, Takano M, Minamimoto R, Hotta M, Tajima T, Nagata N, Tsukada K, Teruya K, Kikuchi Y, Gatanaga H, the Cancer Screening in Hemophiliac/HIV Patient Study Group. Non-AIDS-defining malignancies in Japanese hemophiliacs with HIV-1 infection. *Global Health & Medicine* 1(1):49-54. 2019.
 - 12) Mizushima D, Takano M, Uemura H, Yanagawa Y, Aoki T, Watanabe K, Gatanaga H, Kikuchi Y, Oka S. High prevalence and incidence of rectal Chlamydia infection among men who have sex with men in Japan. *PLoS One* 14(12): e0220072. doi: 10.1371/journal.pone.0220072. 2019.
 - 13) Matsumoto S, Nguyen HDT, Nguyen DT, Van Tran G, Tanuma J, Mizushima D, Van Nguyen K, Oka S. The patient voice: a survey of worries and anxieties during health system transition in HIV services in Vietnam. *BMC Int Health Hum Rights* 20(1):1. doi: 10.1186/s12914-019-0221-7. 2020.
 - 14) Yanagawa Y, Nagashima M, Gatanaga H, Kikuchi Y, Oka S, Yokoyama K, Shinkai T, Sadamasu K, Watanabe K. Seroprevalence of Entamoeba histolytica at a voluntary counselling and t

- esting centre in Tokyo: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 25;10(2):e031605. doi: 10.1136/bmjopen-2019-031605. 2020.
- 15)Orkin C, Arasteh K, Górgolas Hernández-Mora M, Pokrovsky V, Overton ET, Girard PM, Oka S, Walmsley S, Bettacchi C, Brinson C, Philibert P, Lombaard J, St Clair M, Crauwels H, Ford SL, Patel P, Chounta V, D'Amico R, Vanveggel S, Dorey D, Cutrell A, Griffith S, Margolis DA, Williams PE, Parys W, Smith KY, Spreen WR. Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine after Oral Induction for HIV-1 Infection. *N Engl J Med*. 382(12):1124-1135. doi: 10.1056/NEJMoa1909512. 2020.
- 16)Ishida Y, Hayashida T, Sugiyama M, Uemura H, Tsuchiya K, Kikuchi Y, Mizokami M, Oka S, Gatanaga H. Full-genome analysis of hepatitis C virus in HIV-coinfected hemophiliac Japanese patients. *Hepato Res*. doi: 10.1111/hepr.13498. 2020.
- 17)Imai K, Kimura S, Kiryu Y, Watanabe A, Kinai E, Oka S, Kikuchi Y, Kimura S, Ogata M, Takano M, Minamimoto R, Hotta M, Yokoyama K, Noguchi T, Komatsu K. Neurocognitive dysfunction and brain FDG-PET/CT findings in HIV-infected hemophilia patients and HIV-infected non-hemophilia patients. *PLoS One* 15(3):e0230292. doi: 10.1371/journal.pone.0230292. 2020.
- 18)Oka S, Ikeda K, Takano M, Ogane M, Tanuma J, Tsukada K, and Gatanaga H. Pathogenesis, clinical course, and recent issues in HIV-1-infected Japanese hemophiliacs: a three-decade follow-up. *Global Health & Medicine*. 2 (1); 9-17, 2020.
- 19)Mizushima D, Dung NTH, Dung NT, Matsumoto S, Tanuma J, Gatanaga H, Trung NV, Kinh NV, Oka S. Dyslipidemia and cardiovascular disease in Vietnamese people with HIV on antiretroviral therapy. *Global Health & Medicine*. 2 (1); 39-43, 2020.
- 20)Takano M, Jagdagsuren D, Gombo E, Bat-Erdene B, Dorjgotov M, Galsanjamts N, Zayasaikhan S, Takaku M, Sugiyama M, Mizokami M, Ichikawa S, Oka S. Prevalence and incidence of HIV-1 infection in a community-based men who have sex with men (MSM) cohort in Ulaanbaatar, Mongolia. *Global Health & Medicine*. 2 (1); 33-38, 2020.

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし