

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策政策研究事業）  
総括研究報告書

血友病HIV感染者に対する癌スクリーニング法と非侵襲的治療法の確立に関する研究

研究代表者 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

血友病 HIV 感染者は、感染から 30 年という長い経過を持ち、現在の生存患者は約 700 名で、平均年齢は 50 歳に近づきつつある。治療の進歩により、HIV 感染者の予後は劇的に改善し、加齢に伴う合併症が問題となるなか、エイズに関連しない悪性腫瘍（NADM：Non AIDS-Defining Malignancies）が、現在の HIV 感染者の死因の主要原因となっている。この問題点を克服するために血友病 HIV 感染者の癌スクリーニングと出血傾向のある患者に対する非侵襲的な治療法の確立を目指し 4 つの分担で行っている。分担 1 と 2 は、癌スクリーニング、分担 3 は、重粒子線治療、分担 4 は、HIV タンパクを用いた血液検査によるスクリーニングである。研究 1 年目として、順調に経過している。

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
永田尚義	東京医科大学医学部消化器内視鏡学分野 准教授
大野達也	群馬大学大学院医学系研究科 教授
石坂幸人	国立研究開発法人国立国際医療研究センター研究所 難治性疾患研究部 部長

においては、非観血的かつ非侵襲的は治療法を確立する必要性も高い。本研究では、従来の研究で明らかになってきたこれらの課題を克服する目的で、以下の 4 つの研究を実施する。

分担 1：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

分担 2：血友病HIV感染者に対する消化管の癌スクリーニングと治療に関する研究

分担 3：血友病/HIV/HCV重感染患者の肝細胞癌に対する重粒子線治療の安全性・有効性試験

分担 4：HIVに関連する液性因子による血友病HIV感染者の癌スクリーニングの研究

A. 研究目的

血友病HIV感染者は、HIVに感染してから30年以上の長い経過を持つ点において、一般のHIV感染者とは一線を画す特徴を持つ。現在の生存者は700名前後であるが、平均年齢は50歳に近づきつつある。このため、HIV自体はコントロールできていても癌患者が散見されるようになってきている。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。しかし、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。一方、C型肝炎はほぼ全員治癒したものの、既に肝硬変に進行した患者は少なくなく、その中から今後肝臓癌の発生が危惧されている。特に、血友病患者に

B. 研究方法

分担 1：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。

**分担2**：分担1と共通部分の消化管の癌スクリーニングに加え、観察研究も行う。観察研究では、死亡をアウトカムとした長期コホート研究を行い、死亡の累積発生率をKaplan-Meier methodを用いて算出した。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)を算出した。さらに、HIV感染者における死亡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与をhazard ratio(HR)で算出した。

**分担3**：重粒子線治療は、群馬大学重粒子線医学センターに設置された医用重粒子加速器および照射装置を用いて、1日1回、以下の線量分割で炭素イオン線照射を行う。

○ 1回15.0Gy(RBE)、合計4回、総線量60.0Gy(RBE)(週4回法)

ただし、門脈一次分枝、門脈本幹、消化管の少なくとも1つと主病変との距離が10mm以下の場合、以下の線量分割を用いることも許容する。

○ 1回15.0Gy(RBE)、合計12回、総線量60.0Gy(RBE)(週4回法)

予定登録症例数は5例とする。班研究終了後も、安全性・有効性の追跡を3年間行う。

**分担4**：分担研究者は、血中に検出されるウイルス蛋白質の中でも、特にゲノムDNA二重鎖切断活性を示すViral protein R(以下Vpr)に着目し、その検出系をELISA法で確立し、患者血液を解析した。その結果、血中ウイルス価が検出限界以下の症例においても、およそ22%にVprが検出されることが分かった。そこで、本課題では、HIV感染者の血中Vprをモニターすることで、Vprのがん化リスク因子としての可能性を明らかにする。分担1および2で実施される癌スクリーニングで癌が見つかった患者および、今まで血友病以外のHIV患者で癌の発生した患者の血中Vprを調べ、癌ではない患者と比較することにより発癌に対するVprの関与があるかどうかを検討する。

(倫理面への配慮)

すべての研究において、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いき、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、分担4: NCGM-G-003183)。分担3: 群馬大学倫理委員会(GUNMA1701)。

## C. 研究結果

1年目として、4つの分担とも研究計画に沿い順調に経過している。それぞれの研究結果は、以下の通りである。

**分担1**：先行研究を改良した新規研究として癌スクリーニング新たに開始した。先行研究のFDG-PETを用いた癌スクリーニング研究では、2年間で68例中6例に癌(腫瘍)が見つかった。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。しかし、偽陽性率も高く、検出感度、特異度とも高い検査の重要性が示唆され、今年度はスクリーニング方法を改良している。既に53名の登録を行い、CT28例、胃カメラ14名便潜血23名、腫瘍マーカー25名の検査を終え、プロトコールに沿ったスクリーニングの1回目をすべて終了したのは14名であった。現在までに癌が確定された例は無い。

**分担2**：日本人HIV感染者の長期follow-upデータを構築し、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とが判明した。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、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。

**分担3**：「血友病/HIV/HCV共感染の肝細胞癌に対する重粒子線治療の有効性・安全性試験」のプロトコールに則り、のべ10例の有効性と安全性を確認する予定である。重粒子線治療については現在先進医療Aとして実施されている統一治療方針に則り4回または12回照射のプロトコールを用いている。現在まで、のべ4例の有効性と安全性を確認した。これまでに重篤な有害事象はなく、照射部位の腫瘍再発も認められていない。

**分担4**：血友病HIV感染者におけるHIVウイルス蛋白質VprのELISA解析を行ったところ、55例中26例(47%)で陽性を認め、血友病以外のHIV感染者と比較(36%)して、高い割合でVprが検出された。

## D. 考察

**分担1/2**：平成28年度~30年度に実施した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と高率であった。このことから、HIV感染者に対する癌スクリーニングの重要性は明らかであり、少なくとも血友病HIV感染者に対しては、癌スクリーニングを推奨すべきとの結

論に達した。しかし、FDG-PET を用いた癌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癌スクリーニング法の有用性を検討する課題が残った。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。患者組み入れも順調であり、今後の成果が期待できる。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。

**分担3**：患者受け入れ前には放射線専門医、血液・感染症専門医、医事担当者、専門看護師を含む多職種カンファランスを行い、重粒子線治療中の凝固因子製剤および抗 HIV 治療（ART）の確実な継続・管理方法についても運用を確立することができた。

**分担4**：Vpr-ELISA 解析を行なった 230 例中 202 例は抗ウイルス薬投与により末梢血中ウイルス価が検出限界以下例で、そのうち 72 例（36%）で Vpr 陽性を認めた。これは潜伏感染細胞由来と考えられ、複製は抗ウイルス薬により阻害されているがウイルスタンパク質は産生可能な状態であることを示唆している。分泌された Vpr は非感染細胞に対しても作用し、ゲノム DNA 二重鎖切断や染色体異常、内在性

レトロエレメントの活性化といったがん化形質を示すことから、血中に検出される Vpr は、抗ウイルス療法下におけるがん化リスク因子の一つと考えられる。

#### E. 結論

血友病 HIV 感染者を対象とした癌スクリーニングと非侵襲的な治療法の確立に関する研究を行っている。現在までに新たな癌の確定例は無いが、今後もスクリーニングを継続し、正確な incidence の算出を目指す。また、それらの成果を癌スクリーニングの指針としてまとめる予定である。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

研究成果の刊行に関する一覧（別紙4）のとおり

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし