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　27年度　総括研究報告書

研究代表者　永田　尚義

平成28年5月

別紙２　研究報告書目次

Ⅰ.　総括研究報告書・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・p 1-6

Ⅱ.　研究成果の刊行に関する一覧表・・・・・・・・・・・p 7

別紙３

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：Ｈ２６-エイズ-若手-００３

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が、わが国の疫学データは皆無である。わが国では、癌死亡の原因の多くが消化管癌（胃・大腸）である。NADC の発生動向を考える上で消化管に注目することは重要であり、癌の予防、癌死亡率低下のためにリスク因子を考慮した日本独自のプログラムの確立が必要であると考えた。

2015 年度は、HIV 感染者の長期 follow-up データから NADC 発生率を重点的に調べる研究（長期コホート研究）を行った。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？という臨床仮説を検証した。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いことが分かった。さらに、死亡リスクも HIV 感染者において高いことも分かった。

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。

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

2015 年度は NADC 発生リスクに関して重点的に行った。

研究 1-1）HIV 感染者の癌発生率の検討（長期コホート研究）。

当院で 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、累積死亡率を Kaplan-Meier method を用いて算出する。さらに、NADC の存在が死亡にどのように関連するのかをハザード比を用いて算出する。

研究 1-2）一般人口と比較した HIV 感染者の標準化癌罹患率、標準化死亡率の検討。

全国の人口動態統計データベースを使用し、HIV 感染者の癌の発生数、死亡数の結果から年齢、性別を調整した各癌の標準化罹患比（Standardized Incidence Ratio:SIR)、標準化死亡比（Standardized Mortality Rate: SMR）を算出する。

研究 2）前癌病変と HIV 感染との関連。

前向き収集データベースを用いて診断時の詳細な臨床情報（暴露因子）を多変量解析で調整し、HIV 感染が前癌病変の独立したリスク因子になりえるかを検証する。本年度は、肛門管癌の前癌病変である肛門コンジローマに注目し、肛門コンジローマの頻度を HIV 感染者と非感染者で比較する。さらに、HIV 感染者における肛門コンジローマのリスクを明らかにする。発がん性 HPV 感染と肛門コンジローマとの関連も明らかにする。

（倫理面への配慮）本研究は、「臨床研究に関する倫理指針」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（当院倫理委員会承認番号 814、715、1440）

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

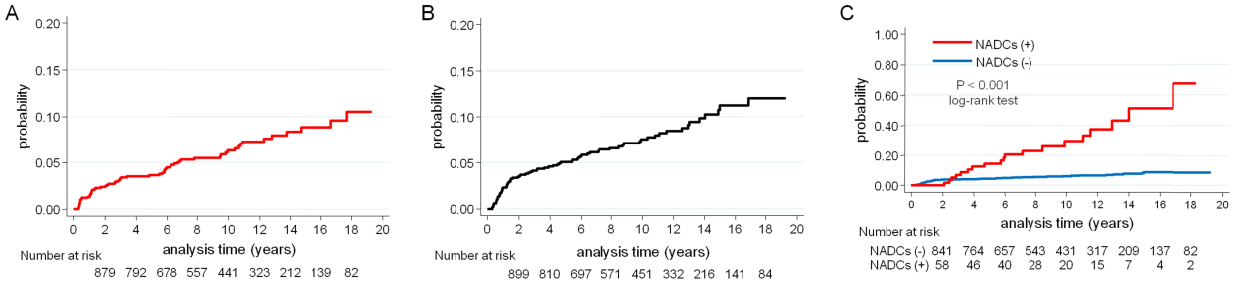
研究 1-1）

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。その内訳は多い順に、大腸癌 12 例、胃癌 11 例、肝臓癌 8 例、肺癌 8 例、ホジキン病 4 例、肛門管癌 3 例、口腔内癌 3 例、食道癌 2 例、膵癌 2 例、胆管癌 2 例、膀胱癌 2 例、皮膚癌 1 例、前立腺がん 1 例、甲状腺癌 1 例、乳癌 1 例であった。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)。

C.　研究結果のつづき

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 1-2）

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。

研究 2）前癌病変と HIV 感染。

HIV 感染者は非 HIV 感染者と比べて肛門コンジローマの独立したリスク因子と分かった（OR, 177, p<0.001)。HIV 感染者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（OR, 1.3）であった。肛門管コンジローマは、発癌性 HPV 感染と有意な関連を認め、中でも HPV type 16 /18 が最も関連が強かった（OR, 4.9, p<0.001)。

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、NADC の存在は、総死亡リスクを有意に上昇させるため、癌を早期診断するスクリーニング体制の確立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)。

D. 考察つづき

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。2016 年度は NADC 発生のリスク因子を詳細に調べ、どのような患者がハイリスクグループなのか。を同定する予定である。

前癌病変および発癌性ウイルスの検討では、HIV 感染は肛門コンジローマの独立したリスク因子と分かり、その発症には HPV16/18 が関与していることが分かった。本研究結果は HPV ワクチンが肛門コンジローマを抑制する可能性を示唆する基礎データとなった。欧米の試験によると、HPV（HPV6/11/16/18）ワクチンは男性の尖圭コンジローマの予防効果が明確となっており（MMWR 2010）、今後、わが国でも HPV ワクチンによる肛門管癌、前癌病変の発症予防効果を検証していく必要があると考えられた。

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。今後、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があり、次年度以降の課題である。

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

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
Yuta Takahashi Naoyoshi Nagata	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).	94(47)	e2138	2015
Naoyoshi Nagata	Prevalence of Anal Human Papillomavirus Infection and Risk Factors among HIV-positive Patients in Tokyo, Japan.	PLoS One.	10(9)	e0137434	2015
Yuta Takahashi Naoyoshi Nagata	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.	10(7)	e0133589	2015
Takeshi Nishijima Naoyoshi Nagata	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	37	70-76	2015