

厚生労働科学研究費補助金

エイズ対策政策研究事業

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

(19HB1003)

平成31年度～令和3年度 総合研究報告書

研究代表者 岡 慎一

令和4(2022)年3月

目 次

I. 総括研究報告

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 岡 慎一	1
---	---

II. 分担研究報告

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 岡 慎一	5
--	---

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 永田 尚義	9
--	---

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 大野 達也	12
---	----

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 石坂 幸人	14
--	----

5. 血友病 HIV 感染者における二重特異性抗体 に対応した新規検査系の開発 木内 英	17
--	----

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	19
---------------------	----

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策政策研究事業）  
総合総括研究報告書

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

研究総括者 岡 慎一

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・センター長

**研究要旨** 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を 5 つの柱で研究を計画通り実施し、成果を上げることができた。特に、柱 1 及び 2 の癌スクリーニングでは、平均年齢 48 歳の血友病 HIV 感染者の NADM の prevalence が 55.19%、incidence が 2.51/100PY という結果を得た。これは、一般の同年齢集団よりはるかに高率で、全国の血友病 HIV 感染者に対する癌スクリーニングの重要性を推奨することとした。非侵襲的治療としては、重粒子線による肝癌治療が軌道に乗ってきた。これらの結果から、次期にも癌スクリーニングと重粒子線治療の研究班を継続すべきと考えられた。

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
木内 英	東京医科大学医学部臨床検査医学分野 主任教授

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、全国施設への均等化はできないため、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療したものの、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、血友病患者においては、非観血的かつ非侵襲的な治療法を確立する必要も高い。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 5 つの研究を実施する。

- 分担 1（岡）：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（永田）：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（大野）：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（石坂）：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
- 分担 5（木内）：血友病 HIV 感染者における二重特異性抗体に対応した新規凝固検査の開発研究

B. 研究方法

分担 1/分担 2 では、どの施設でも実施可能な検査による癌スクリーニングの有用性を検証する目的で、甲状腺・前立腺を含んだ胸部腹部 CT スキャン、上部内視鏡と便潜血及び腫瘍マーカー 3 種類（AFP、

CEA, PSA) の検査を実施した。便潜血が陽性の場合下部内視鏡を実施した。また、今回は、先行研究からと統合し 2017 年から 2021 年までの結果を集計して最終結果とした。血友病 HIV 感染者は、癌の有病率が高いことは先行研究で明らかとなったが、さらに、分担 2 では、昨年まで NADM 発症と死亡をアウトカムとした長期コホート研究を実施し、NADM および死亡の累積発生率を算出したが、今年度は、癌診断後の臨床経過から診断時の癌ステージと予後との関連を中心に検討した。分担 3 の研究は、先行研究からの継続であるが、血友病患者に対する重粒子線治療の有効性・安全性に関し症例を増やして検証する事を目的とする。分担 4 は、分担研究者の開発した HIV の Vpr を検出する ELISA を用い、血中の Vpr を測定したところ、血中で HIV が検出限界以下に抑えられていても Vpr が検出できる患者が散見された。血中に存在する Vpr が、長い HIV 罹患期間を持つ血友病患者の易発癌性に関連するのかを明らかにしていく目的で、一般の HIV 患者も含め基礎検討を行う。分担 5 では、二重特異性抗体医薬 (エミシズマブ) について、合成基質法をベースとした凝固モニタリング方法を基礎的に開発する。基礎的に開発した凝固検査系をもとに、臨床検体における第 VIII 因子活性と二重特異性抗体血中濃度の関係を算出し、その臨床的変動範囲を評価する。

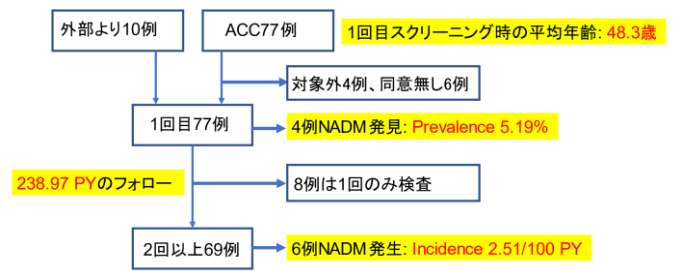
### (倫理面への配慮)

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を行い、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、分担 3 : 群馬大学倫理委員会 (GUNMA No.1701, No. 1532)、分担 4 : NCGM-G- 003183)。

### C. 研究結果

分担 1 / 2 : 本研究は、先行研究 (PET を中心に 68 名に癌スクリーニングを実施) に続くものであるが、その後本研究に追加で外部から 9 名の参加希望者があり、1 回目のスクリーニングを実施したのは、77 名となった。この集団の 1 回目のスクリーニング実施時の平均年齢は 48.3 歳であった。1 回目のスクリーニングで 4 例の NADM が見つかリ、NADM の prevalence は、先行研究からの合計で 5.19% になった。2017 年の 1 回目の PET スクリーニング開始から 2021 年の 2 回目の CT 終了までの平均検査期間約 3.3 年間に、69 名が最大 4 回のスクリーニングを実施したことになる。この間 6 例の NADM が新たに発見され、238.97 人・年の解析で、NADM の incidence は、2.51/100PYであった。癌スクリーニングの研究フローを図 1 にまとめる。

図 1. 血友病 HIV 感染者に対する癌スクリーニング研究



最終的に先行研究から含めて合計 10 例の NADM が見つかった。このうち 2 例は癌スクリーニング外の発見であるが、今回の癌スクリーニングの特異度の高さを示している。癌スクリーニングで発見された 8 例中、6 例で手術が実施され、5 例が治癒している。1 例は、進行が早く手術不可となり抗癌剤＋放射線治療、1 例は術後再発にて死亡した。なお、甲状腺癌の 1 例は、手術をせずに経過観察中である (表 1)。5 年間のこのスクリーニング全体では、77 名に 10 例の NADM を認めており、発生率は 11.2%であった。

表 1. 癌スクリーニングの結果

NADM	1回目2017	2回目2018	2019	3回目2020	4回目2021
1 甲状腺乳頭癌	手術・治癒				
2 甲状腺濾胞癌	手術		再発・手術	治癒	
3 甲状腺乳頭癌(疑い)	経過フォロー中				
4 膵臓神経内分泌腫瘍	手術・治癒				
5 膵臓癌		手術	転移・再発	死亡	
6 肝臓癌		手術・治癒			
7 肝臓癌				手術・治癒	
8 頬粘膜癌*				手術・転移	治療中
9 肝臓癌					治療中
10 精巣癌*					手術・治癒

\*癌スクリーニング外で発見

また、分担 2 として血友病以外も含めた観察で、約 9 年の間に、1,001 例の HIV 感染者から NADM は 61 例に認めた。累積 NADM 発生率は 10 年で 6.4%と見積もられた。一般人口と比較し HIV 感染者でハイリスク NADM は、胃癌 (SIR 8.4)、大腸癌 (SIR 9.3)、肝臓癌 (SIR 24.3)、肺癌 (SIR 4.9) であった。同観察期間で死亡は 76 例に認め、累積死亡率は 10 年で 7.6%と見積もられた。観察期間に NADM を認めた患者は、その後の死亡リスクが有意に上昇した (HR 3.4, p<0.001)。NADM 診断後の臨床経過を検討したところ、NADM 診断後 19 例が死亡し、そのうち 18 例 (95%) は癌による死亡であった。さらに、NADM 診断後、2.7 年 (中央値) の観察期間で NADM 診断時の癌ステージと死亡 (予後) との関連も検証した。ステージ III と IV の癌で発見された患者は、ステージ I と II で発見された患者と比較しハザード比 2.7 の死亡リスク上昇を認めた(年齢と性別を調整したハザード

比, 2.7 [95% CI, 1.0–7.7],  $p=0.046$ ; 図)。このことは、症状を呈するような進行ステージで NADM を同定しても予後改善には寄与しないことを示しており、NADM の早期発見プログラムの確立の重要性が再認識された。また、NADM のハイリスクグループの一つである血友病患者の癌スクリーニングの強化の重要性も認識された。

分担 3 の登録症例数は 5 例。年齢中央値は 64 歳であった。重粒子線治療は全例で完遂した。Grade 2 以上の急性期有害反応は認められなかった。観察期間の中央値 12 か月時点において、局所制御は全例で得られ、Grade 3 以上の重篤な晩期有害反応は認められなかった。

分担 4 では、がんを発症した 126 例の HIV 患者（以下 担がん症例）とがんと診断されなかった 278 例の HIV 患者（非がん症例）の末梢血検体について、Vpr と Vpr に対する抗体（抗 Vpr 抗体）量を測定した。その結果、担がん症例では、Vpr 陽性率が高く、抗 Vpr 抗体陽性率は低い傾向を認めた。特に、血中ウイルス価が検出限界以下の例で、Vpr が検出され、抗 Vpr 抗体の検出頻度は低かった。また、血中 Vpr が検出される頻度は、膵癌（5 例中 4 例、80%）や胃がん（7 例中 5 例、71%）発症症例で高頻度に検出されたが、肝癌（4 例中 0 例、0%）や皮膚癌（3 例中 0 例、0%）で低く、血中 Vpr が特定の臓器の癌化に影響している可能性が示唆された。

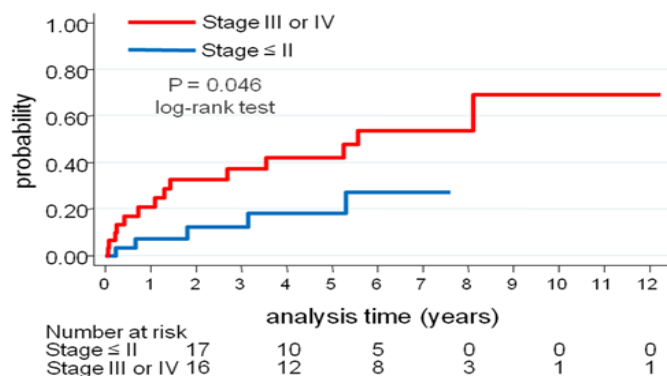
分担 5 では、合成基質法、凝固波形検査、トロンビン生成試験(TGA)のいずれもエミシズマブ血中濃度と VIII 因子等価活性が線形関係にあることが示され、エミシズマブは患者特性やニーズに合わせて調整可能であることが示された。エミシズマブ定常状態（340nM）における VIII 因子等価活性は、合成基質法で 29.3%、TGA で 14.7%であり、合成基質法を 1/2 することで TGA に近似できることが確認された。また、エミシズマブに VIII 因子を追加投与した場合、合成基質法、凝固波形、TGA いずれでも VIII 因子追加量が増えるほど相加効果が失われることが判明した。

#### D. 考察

2017 年に始まった癌スクリーニングの 2 期目として今回も癌スクリーニングを行い、血友病 HIV 感染者の NADM の Prevalence および Incidence を算出することができた。この集団の平均年齢は 50 歳前後で、徐々に高齢化にさしかかりつつあるが、これを現在日本で生存している血友病 HIV 感染者約 700 名に置き換えると、約 35 名の NADM 未発見者と毎年 15 人前後新たな NADM が発症する計算になる。HIV に感染して 40 年近く経過しているこの集団は、発癌に関してもリスクが高い事が示さ

れた。今後も、継続的にスクリーニングを実施していく事が推奨される。

今回は、甲状腺から前立腺をカバーする胸腹 CT をスクリーニングのメインとしたが、頬粘膜癌の 1 例は、スクリーニング外での発見であった。また、発見時期に関しても手術した 7 例中 5 例では治癒しており、早期診断ができていたことを示唆した。現



在、3 年間で 2 回のスクリーニングを行ってきた。1 例、数ヶ月の間に急速に進行する肝臓癌を認めたが、むしろこの例は例外的で、おそらくこの程度の頻度でのスクリーニングで、早期診断を逃すことは少ないであろう。

重粒子線治療では、これまで 5 例が登録され、重篤な有害事象や照射部位の腫瘍再発はないことから重粒子線治療は安全で有効と考えられた。引き続き登録を継続し、有効性と安全性の評価を行う予定である。

血友病 HIV 患者における末梢血中 Vpr の保有率は約 40%で、血友病でない HIV 患者と同等だった。血中ウイルスが検出されない患者でも、Vpr が認められることから、抗ウイルス剤投薬下でも Vpr が持続的に産生され、血中に放出されている可能性が考えられる。Vpr は DNA 損傷やレトロトランスポジション誘導などの機能を有しており、持続的に血中 Vpr が存在することで癌化リスクが増大する可能性が示唆される。

#### E. 結論

癌スクリーニングは、2017 年から 2021 年までの間に最大 4 回の PET もしくは CT が実施され、血友病 HIV 感染者の NADM の Prevalence および Incidence が出されたことの意義は大きい。今後、この研究の成果をもとに、このグループに対する癌スクリーニングの指針を作成し、全国の血友病 HIV 感染者に対し積極的に癌スクリーニングが遂行できるようにしていきたい。

#### F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

発表成果の刊行に関する一覧表のとおり

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策政策研究事業）  
総合分担研究報告書

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

先行研究での3年間で2回の癌スクリーニングに加え、今回更に2回のスクリーニングを追加した。その結果、第1回目スクリーニング時の平均年齢48.3歳の77名の238.97PYのフォローによる最終結果で、エイズに関連しない悪性腫瘍（NADM）の prevalence が5.19%, incidence が2.51/100PYとなった。これらの結果から、全国の血友病 HIV 感染者に対する癌スクリーニングを推奨したい。

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。

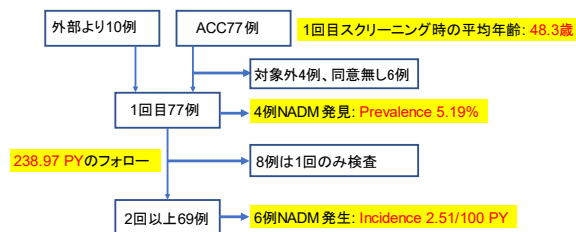
（倫理面への配慮）

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

今回の2期目の癌スクリーニング研究（UMIN CTR ID：000038231）では、外部の病院からも受診希望者が10名あり、最終的に77名に対し癌スクリーニングを行った。それら結果をまとめて図1に示す。

図1. 血友病HIV感染者に対する癌スクリーニング研究



全体を通じ5年間で10例のNADMが発見されたことになるが、8例は、今回の癌スクリーニングによるものであった。第1回目スクリーニング時の平均年齢48.3歳の77名の238.97PYのフォローによる最終結果で、エイズに関連しない悪性腫瘍(NADM)のprevalenceが5.19%, incidenceが2.51/100PYとなった。これらの具体的な結果を表1に示す。

表1. 癌スクリーニングの結果

NADM	1回目2017	2回目2018	2019	3回目2020	4回目2021
1 甲状腺乳頭癌	手術・治癒				
2 甲状腺濾胞癌	手術		再発・手術	治癒	
3 甲状腺乳頭癌(疑い)	経過フォロー中				
4 膵臓神経内分泌腫瘍	手術・治癒				
5 膵臓癌		手術	転移・再発	死亡	
6 肝臓癌		手術・治癒			
7 肝臓癌				手術・治癒	
8 類粘膜癌*				手術・転移	治療中
9 肝臓癌					治療中
10 精巣癌*					手術・治癒

\* 癌スクリーニング外で発見

## D. 考察

前回の癌スクリーニングでは、FDG-PETの偽陽性が多く問題であったが、今回の胸腹部造影CTは、偽陽性が少なく、全国どこでも実施可能であり、癌スクリーニングの柱となる。今回発見された10例中、経過観察1例、治療中2例、死亡1例であったが、6例は外科的手術により治癒しており、癌スクリーニングの重要性を示した。全国の血友病HIV感染者は、現在約700名であり、今回の数字から計算すると、全国にまだ発見されていないNADMが約36例、今後1年間に新たに発生するNADMが約18名と推定される。この結果は、全国の血友病HIV感染者に対する癌スクリーニングの重要性を示唆するものである。これで、今回の癌スクリーニング研究は終了するが、今回の結果から、癌スクリーニングの指針を作成し、全国の血友病HIV感染者に対する癌スクリーニングを推奨したい。

## E. 結論

血友病HIV感染者に対する癌スクリーニングを実施し、その重要性を確認できた。胸腹部造影CT、胃カメラ、便潜血による癌スクリーニングは有効であった。腫瘍マーカーは、むしろ治療効果判定として有効であった。

## 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.

- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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. CCR5AS lncRNA variation differentially regulates CCR5, influencing HIV disease outcome. *Nat Immunol* 20(7) :824-834, 2019.
- 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.
- 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, Nicastrì A, Smith AG, Learn I, Li Y, Parker R, Oka S, Pellegrino P, Williams I, Haynes BF, McMichael 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* <https://doi.org/10.1073/pnas.1911622116>, 2019.
  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 testing centre in Tokyo: a cross-sectional study. *BMJ Open* 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. *Hepatol 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. (Review)
  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, Galsanjams 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.
  21. Nishijima T, Inaba Y, Kawasaki Y, Tsukada K, Teruya K, Kikuchi Y, Gatanaga H, and Oka S. Mortality and causes of death in people living with HIV in the era of combination antiretroviral therapy compared with general population in Japan. *AIDS* 34; 913-921, 2020.
  22. Yanagawa Y, Shimogawara R, Endo T, Fukushima R, Gatanaga H, Hayasaka K, Kikuchi Y, Kobayashi T, Koga M, Koibuchi T, Miyagawa T, Nagata A, Nakata H, Oka S, Otsuka R, Sakai K, Shibuya M, Shingyochi H, Tsuchihashi E, Watanabe K, and Yagita K. Utility of the rapid antigen detection test, E. HISTOLYTICA QUIK CHEK, for the diagnosis of *Entamoeba histolytica* infection in non-endemic situations. *J Clin Microbiol* 58(11); e01991-20, 2020.
  23. Nagai R, Kubota S, Ogata M, Yamamoto M, Tanuma J, Gatanaga H, Hara H, Oka S, Hiroi Y. Unexpected high prevalence of severe coronary artery stenosis in Japanese hemophiliacs living with HIV-1. *Global Health and Medicine* 2(6): 367-373, 2020.
  24. Mizushima D, Takano M, Uemura H, Yanagawa Y,

Aoki T, Watanabe K, Gatanaga H, Kikuchi Y, and **Oka S**. Efficacy of doxycycline 100 mg twice daily for 7 days and azithromycin 1 g single dose for the treatment of rectal *Chlamydia trachomatis* infection among men who have sex with men. *J Antimicrob Chemother* 76(2); 4495-498, 2021.

25. Yanagawa Y, Nagata N, Yagita K, Watanabe K, Okubo E, Kikuchi Y, Gatanaga H, **Oka S**, and Watanabe K. Clinical features and gut microbiome of asymptomatic *Entamoeba histolytica* infection. *Clin Infect Dis* 2020; (in press)
26. Orkin C, **Oka S**, Philibert P, Brinson C, Bassa A, Gusev D, Degen O, García JG, Morel EB, Tan D, D'Amico R, Dorey D, Math M. Griffith S,

Thiagarajah S, Clair MS, Solingen-Ristea RV, Crauwels H, Ford SL, Patel P, Chounta V, Vanveggel S, Cutrell A, Eygen VV, Vandermeulen K, Margolis DA, Smith KY, Spreen WR. Long-acting cabotegravir + rilpivirine for treatment in adults with HIV-1 infection: Week 96 results of the randomized, open-label, Phase 3 FLAIR study. *Lancet HIV* 8: e185-196, 2021.

G. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

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

研究分担者 永田 尚義  
東京医科大学 消化器内視鏡学 准教授

研究要旨 HIV感染者約1,000例の10年間の追跡データを構築し、癌リスクを調べた。胃癌、大腸癌、肝臓癌、肺癌が一般人口と比較しHIV感染者ではリスクが高いことが判明した。癌リスクは、加齢、喫煙、輸血製剤感染、薬物使用者、HBV感染であった。これら癌種やリスクを有する患者で重点的に癌スクリーニング実施が重要である。

#### A. 研究目的

日本人HIV感染者および血友病患者の癌発生率、死亡率の実態、そのリスク因子は不明である。HIV感染者における癌種の特徴やがん発生疫学、および長期予後との関連を明らかにし、スクリーニング体制の確立の基盤となるデータを提供することを目的とする。

#### B. 研究方法

癌発生および死亡をアウトカムとした長期コホート研究を行い、癌の累積発生率、死亡の累積発症率をKaplan-Meier methodを用いて算出した。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。

（倫理面への配慮）

本研究は、非侵襲性の観察研究である。データ収集および統計解析は倫理委員会の承認を得てから行っている。

#### C. 研究結果

観察期間中央値9年の間に、Non-AIDS defining malignancy (NADM)は61例（6.1%）に認めた。累積NADC発生率は5年で3.7%、10年で6.4%、15年で8.8%と見積もられた。

一般人口と比較した標準化癌罹患率を算出すると、HIV感染者でより有意に発症率が高い癌は、胃癌、大腸癌、肝臓癌、肺癌と判明した。

NADMのリスク因子は、多変量解析で、加齢、喫煙者、血液製剤感染、薬物使用、HBV感染と分かった。CD4やHIVウイルス量、並存疾患は有意な癌リスク因子とはならなかった。

発見時の癌のstageは、約半数（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（100%）で抗HIV薬がすでに投与されていた。

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。累積死亡率は5年で5.1%、10年で7.6%、15年で11.3%と見積もられた。

経過観察集にNADMと診断された患者は、そうでない患者と比較し、その後の死亡リスクを有意に増加した（Hazard ratio 3.4 [95%CI, 2.0-6.0],  $p < 0.01$ ）。つまり、癌を有した患者は予後が悪いことを示している。

#### D. 考察

「胃癌がHIV感染者でリスクが高い」という世界初の知見を見出した。日本ではヘリコバクターピロリ菌の感染率が高く胃癌が多い民族である特徴を反映しているものとかんがえられた。また、欧米の研究報告と一致して、日本でも大腸癌、肝臓癌、肺癌はHIV感染者でリスクの高い癌であることが判明した。つまり、CT、内視鏡検査などを中心とした検査で、癌スクリーニングプログラムを構築するが重要性がわかった。一方、HIV感染者では非感染者と比較しより40歳以上で進行癌を発症していることから、一般人口よりも若年層から癌スクリーニングを行う必要がある。さらに、癌リスク因子同定の多変量解析の結果から、喫煙者、血液製剤感染者（血友病患者）、薬物使用者、HBV感染者をみいだしており、これら患者は、年齢という基準に組みあわせて重点的な癌スクリーニングを行う必要があると考えられた。

#### E. 結論

日本人HIV感染者および血友病患者は一般人口よりも癌発症リスクが高いことを長期コホート研究から明らかにした。HIV感染者に頻度の高い癌種は肺癌、肝臓癌、胃癌、大腸癌で有りそれらの発症予防を目指したプログラムの構築が必要である、具体的には、内視鏡検査、CT検査を中心としたスクリーニングの体制確立が重要と考えられる。これらの検査体制が妥当であるかを前向きに検証しておりその結果が待たれる。

#### F. 健康危険情報

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. [Nagata N, Ishii N, Manabe N, Tomizawa K, Urita Y, Funabiki T, Fujimori S, Kaise M. Guidelines for Colonic Diverticular Bleeding and Colonic Diverticulitis. Japan Gastroenterological Association. Digestion. 2019;99 Suppl 1:1-26. doi: 10.1159/000495282. Epub 2019.](#)
2. [Aoki T, Nagata N, Yamada A, Shimbo T, Matsushita Y, Shimomura A, Kobayashi S,](#)

- Moriyasu S, Niikura R, Sakurai T, Hirata Y, Akiyama J, Uemura N, Koike K. Next endoscopic approach for acute lower gastrointestinal bleeding without an identified source on colonoscopy: upper or capsule endoscopy? *Endosc Int Open* 7(3):E337-E346, 2019.
3. Nagata N, Tohya M, Fukuda S, Suda W, Nishijima S, Takeuchi F, Ohsugi M, Tsujimoto T, Nakamura T, Shimomura A, Yanagisawa N, Hisada Y, Watanabe K, Imbe K, Akiyama J, Mizokami M, Miyoshi-Akiyama T, Uemura N, Hattori M. Effects of bowel preparation on the human gut microbiome and metabolome. *Sci Rep* 9(1):4042, 2019.
  4. Akiyama J, Hosaka H, Kuribayashi S, Moriyasu S, Hisada Y, Okubo H, Watanabe K, Imbe K, Nagata N, Kojima Y, Yokoi C, Uemura N, Shimoyama Y, Kawamura O, Yamada M, Kusano M. Efficacy of Vonoprazan, a Novel Potassium-Competitive Acid Blocker, in Patients with Proton Pump Inhibitor-Refractory Acid Reflux. *Digestion* 1-10. doi: 10.1159/000497775, 2019.
  5. Aoki T, Nagata N, Watanabe K, Niikura R, Yamada A, Koike K, Uemura N, Itoi T, Kawai T. Role of early capsule endoscopy for acute GI bleeding. *Gastrointest Endosc.* 90(4):701-70, 2019.
  6. Niikura R, Nagata N, Yamada A, Honda T, Hasatani K, Ishii N, Shiratori Y, Doyama H, Nishida T, Sumiyoshi T, Fujita T, Kiyotoki S, Yada T, Yamamoto K, Shinozaki T, Takata M, Mikami T, Mabe K, Hara K, Fujishiro M, Koike K. Efficacy and Safety of Early vs Elective Colonoscopy for Acute Lower Gastrointestinal Bleeding. *Gastroenterology* pii: S0016-5085(19)41343-7. doi: 10.1053/j.gastro.2019.09.010, 2019.
  7. Kaise M, Nagata N, Ishii N, Ohmori J, Goto O, Iwakiri K. Epidemiology of colonic diverticula and recent advances in the management of colonic diverticular bleeding. *Dig Endosc* doi: 10.1111/den.13547, 2019.
  8. Oka S, Ogata M, Takano M, Minamimoto R, Hotta M, Tajima T, Nagata N, sukada K, Katsuji 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.
  9. Nagata N, Tohya M, Takeuchi F, Suda W, Nishijima S, Ohsugi M, Ueki K, Tsujimoto T, Nakamura T, Kawai T, Miyoshi-Akiyama T, Uemura N, Hattori M. Effects of storage temperature, storage time, and Cary-Blair transport medium on the stability of the gut microbiota. *Drug Discov Ther* doi: 10.5582/ddt.2019.01071, 2019.
  10. Endo G, Nagata N. Corticosteroid-induced Kaposi's Sarcoma Revealed by Severe Anemia: A Case Report and Literature Review. *Intern Med.* 59(5):625-631. doi: 10.2169/internalmedicine.3394-19, 2020.
  11. Watanabe K, Nagata N, Yanagisawa N, Shimbo T, Okubo H, Imbe K, Yokoi C, Yanase M, Kimura A, Akiyama J, Uemura N. Effect of antiplatelet agent number, types, and pre-endoscopic management on post-polypectomy bleeding: validation of endoscopy guidelines. *Surg Endosc* doi: 10.1007/s00464-020-07402-0, 2020.
  12. 永田尚義, 岡慎一, 渡辺恒二, 西島健, 湯永博之, 菊池嘉, 猪狩亨, 大久保栄高, 渡辺一弘, 横井千寿, 秋山純一, 山下裕之, 早川佳代子, 大曲貴夫, 木内英, 上村直実, 糸井隆夫, 河合隆. 免疫不全における消化管感染症. *消化器内視鏡* 31 巻増刊号, 31-50, 2019.
  13. Nagata N, Niikura R, Ishii N, et al. Cumulative Evidence for Reducing Recurrence of Colonic Diverticular Bleeding Using Endoscopic Clipping versus Band Ligation: Systematic Review and Meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2020 Dec 8. doi: 10.1111/jgh.15370. Online ahead of print.
  14. Tonozuka R, Itoi T, Nagata N, Kojima H, Sofuni A, Tsuchiya T, Ishii K, Tanaka R, Nagakawa Y, Mukai S. Deep learning analysis for the detection of pancreatic cancer on endosonographic images: a pilot study. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2021 Jan;28(1):95-104. doi: 10.1002/jhbp.825. Epub 2020 Oct 15.
  15. Okubo H, Akiyama J, Kobayakawa M, Kawazoe M, Mishima S, Takasaki Y, Nagata N, Shimada T, Yokoi C, Komori S, Kimura K, Hisada Y, Iwata E, Watanabe K, Yanagisawa N, Shiroma S, Shimomura A, Okahara K, Cho H, Uemura N. Vonoprazan-based triple therapy is effective for Helicobacter pylori eradication irrespective of clarithromycin susceptibility. *J Gastroenterol.* 2020 Nov;55(11):1054-1061. doi: 10.1007/s00535-020-01723-6. Epub 2020 Sep 15.
  16. Sugimoto M, Murata M, Mizuno H, Iwata E, Nagata N, Itoi T, Kawai T. Endoscopic Reflux Esophagitis and Reflux-Related Symptoms after Helicobacter pylori Eradication Therapy: Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2020 Sep 18;9(9):3007. doi: 10.3390/jcm9093007.
  17. Kiyotoki S, Nishikawa J, Nagata N, Niikura R, Doyama H, Imagawa A, Hasatani K, Hatta W, Sumiyoshi T, Nebiki H, Nagami Y, Nishida T,

- Kakushima N, Iguchi M, Tomida H, Inoue T, Kuribayashi S, Narasaka T, Hikichi T, Yada T, Ochiai Y, Furuhashi H, Yoshio T, Mori H, Yamauchi K, Kitamura K, Fujita T, Mabe K, Mikami T, Goto A, Akashi M, Hamamoto Y, Fujishiro M, Sakaida I. Exploration of the characteristics of chronotypes in upper gastrointestinal tract diseases: a multicenter study in Japan. *Chronobiol Int*. 2020 Oct 15:1-9. doi: 10.1080/07420528.2020.1830791. Online ahead of print.
18. Yamaguchi H, Sato H, Tsukahara K, Kagawa Y, Okamoto I, Shimizu A, **Nagata N**, Fukuzawa M, Sugimoto M, Kawai T, Itoi T. Co-treatment with endoscopic laryngopharyngeal surgery and endoscopic submucosal dissection. *Auris Nasus Larynx*. 2020 Oct 13:S0385-8146(20)30271-6. doi: 10.1016/j.anl.2020.10.003. Online ahead of print.
19. Yamamoto K, Itoi T, **Nagata N**, Sofuni A, Tsuchiya T, Ishii K, Tanaka R, Tonozuka R, Honjo M, Mukai S, Asai Y, Matsunami Y, Yamaguchi H, Matsubayashi J, Joyama E, Nagakawa Y. Novel method for evaluating the indication for endoscopic papillectomy in patients with ampullary adenocarcinoma. *Sci Rep*. 2021 Jan 12;11(1):600. doi: 10.1038/s41598-020-79836-4.
20. Yanagawa Y, **Nagata N**, Oka S, et al. Clinical features and gut microbiome of asymptomatic *Entamoeba histolytica* infection. *Clin Infect Dis*. 2020 Jun 21;ciaa820. doi: 10.1093/cid/ciaa820
21. Watanabe K, **Nagata N**, Yanagisawa N, Shimbo T, Okubo H, Imbe K, Yokoi C, Yanase M, Kimura A, Akiyama J, Uemura N. Effect of antiplatelet agent number, types, and pre-endoscopic management on post-polypectomy bleeding: validation of endoscopy guidelines. *Surg Endosc* doi: 10.1007/s00464-020-07402-0, 2020.
22. Yanagawa Y, **Nagata N**, et al. Clinical features and gut microbiome of asymptomatic *Entamoeba histolytica* infection. *Clin Infect Dis*. 2021;73:3163-3171.
- H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）
1. 特許取得 なし
  2. 実用新案登録 なし
  3. その他 なし

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

研究分担者 大野 達也  
群馬大学大学院医学系研究科・教授

研究要旨 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と安全性を調べるための研究プロトコールを作成した。これまで4例が登録され、プロトコールに則り治療を遂行できた。重篤な有害事象はなく、初期の安全性が確認できた。

#### A. 研究目的

現在HIV及びHCV感染症は抗ウイルス治療の劇的な進歩により制御が可能となっている。一方1980年代に非加熱凝固因子製剤でHIV/HCV共感染に至った血友病患者においては、非代償性肝硬変を経て発症した肝細胞癌が今なお主要な死亡原因の一つとして問題となっている。とりわけ、切除非適応例に対する有効かつ低侵襲な治療は十分に確立されていない。重粒子線治療は従来のX線に比べ標的に対する生物効果に優れ、周囲の正常組織に対しても負担の少ない治療であり、現在は先進医療として実施されている。本研究では、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と安全性を確認すること、また、低侵襲重粒子線治療照射法を確立することを目的としている。

#### B. 研究方法

「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適格性を確認し、治療した。

（倫理面への配慮）

本研究は、群馬大学の倫理審査委員会の承認を得て行われている。また、研究担当者は被験者に対して、被験者が本研究に参加する前に説明文書を使用して十分に説明した後、同意文書を用いて研究参加の同意を本人から得ることとした。

#### C. 研究結果

今年度はプロトコールの適格性を満たすことを確認し、2例を登録した。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、①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、②特定疾病と都道府県給付事業からなる複雑な算定方法などにつき、厚労省エイズ対策推進室とも綿密に協議しながら準備を行った。治療用固定具作成、治療計画CT撮影は問題なく実施可能で、重粒子線治療は予定通り完遂できた。Grade

3以上の急性期有害反応は認められなかった。これまで治療部位からの再発は認められない。

#### D. 考察

これまでの登録者数は、のべ4例となり、治療の安全性に問題はないと考えられた。今後薬害血友病患者の長期生存・高齢化に伴い、肝細胞癌に限らず悪性腫瘍の診断と加療の機会は増えていくものと予想される。本症例は、薬害血友病患者であっても、入念な準備と専門的管理の下で安全に重粒子線治療を完遂可能であることを示すものである。

血友病/HIV/HCV共感染の肝細胞癌に対する重粒子線治療の臨床研究は世界で唯一、群馬大学にて実施されている。これは、大学に設置された重粒子線治療施設が未だドイツのハイデルベルグ大学、マールブルグ大学と群馬大学の3施設しかなく、血友病/HIVの治療と重粒子線治療を並列で行う実施体制がそもそも十分でないためと推測される。実施体制の確立についても力を入れて取り組む必要がある。

#### E. 結論

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と安全性をのべ4例にて確認した。引き続き症例を積み重ねていく予定である。

#### F. 健康危険情報

#### G. 研究発表

1. 論文発表
1. Shiba S, Shibuya K, Kawashima M, Okano N, Kaminuma T, Okamoto M, Kubota Y, Nakano T, Ohno T. Comparison of dose distributions when using carbon ion radiotherapy versus intensity-modulated radiotherapy for hepatocellular carcinoma with macroscopic vascular invasion: A retrospective analysis. *Anticancer Res.* 40: 459-464, 2020.

2. Shiba S, Shibuya K, Katoh H, Kaminuma T, Miyazaki M, Kakizaki S, Shirabe K, **Ohno T**, Nakano T. A comparison of carbon ion radiotherapy and transarterial chemoembolization treatment outcomes for single hepatocellular carcinoma: a propensity score matching study. *Radiat Oncol*. 14: 137, 2019.
  3. Kubota Y, Katoh H, Shibuya K, Shiba S, Abe S, Sakai M, Yuasa D, Tsuda K, **Ohno T**, Nakano T. Comparison between bone matching and marker matching for evaluation of intra- and inter-fractional changes in accumulated dose of carbon ion radiotherapy for hepatocellular carcinoma. *Radiother Oncol*. 37: 77-82, 2019.
  4. Okazaki S, Shibuya K, Shiba S, Okamoto M, Miyasaka Y, Osu N, Kawashima M, Kakizaki S, Araki K, Shirabe K, **Ohno T**. Carbon Ion Radiotherapy for Patients with Hepatocellular Carcinoma in the Caudate Lobe. *Hepatol Res*. 2020 Nov 24. doi: 10.1111/hepr.13606.
  5. 2. Shiba S, Wakatsuki M, **Ohno T**, Nakano T. Differences in Linear Energy Transfer Affect Cell-killing and Radiosensitizing Effects of Spread-out Carbon-ion Beam. *Anticancer Res*. 2020 Oct;40(10):5497-5502. doi: 10.21873/anticancer.14561.
  6. 3. Shiba S, Shibuya K, Okamoto M, Okazaki S, Komatsu S, Kubota Y, Nakano T, **Ohno T**. Clinical impact of Hypofractionated carbon ion radiotherapy on locally advanced hepatocellular carcinoma. *Radiat Oncol*. 2020 Aug 4;15(1):195. doi: 10.1186/s13014-020-01634-z.
  7. Shibuya K, Katoh H, Koyama Y, Shiba S, Okamoto M, Okazaki S, Araki K, Kakizaki S, Shirabe K, **Ohno T**. Efficacy and Safety of 4 Fractions of Carbon-Ion Radiation Therapy for Hepatocellular Carcinoma: A Prospective Study. *LiverCancer*. 2021 Dec 17;11(1):61-74. doi: 10.1159/000520277. PMID: 35222508; PMCID:PMC8820176.
  8. Osu N, Shiba S, Shibuya K, Okazaki S, Miyasaka Y, Okamoto M, **Ohno T**. Carbon-ion radiotherapy subsequent to balloon-occluded retrograde transvenous obliteration for hepatocellular carcinoma with hepatic encephalopathy: a multidisciplinary approach. *Clin J Gastroenterol*. 2021 Jun;14(3):852-857. doi:10.1007/s12328-021-01395-6. Epub 2021 Apr 3. PMID: 33811604; PMCID: PMC8154810.
2. 学会発表  
(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)
1. 特許取得
  2. 実用新案登録
  3. その他

厚生労働科学研究費補助金(エイズ対策政策研究事業)  
総合分担研究報告書

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

研究分担者氏名：石坂 幸人

所属機関名・部署・職名：国立研究開発法人 国立国際医療研究センター

難治性疾患研究部・部長

研究要旨 抗ウイルス療法(cART)の普及により、AIDS 関連癌(ADM)の罹患率は大幅に減少したが、一定割合残っているエイズ関連悪性腫瘍 ADM(AIDS-defining malignancy)に加えて非 AIDS 関連癌(NADM)の罹患が多くなっている。我々は、cART により血中ウイルス価が検出限界以下にコントロールされている HIV 患者でも、末梢血中に検出されるウイルス蛋白の一つである Vpr に着目した。Vpr は DNA 損傷作用や染色体異常といった癌形質誘導能を持ち、癌化リスク因子の可能性が考えられる。癌を発症した HIV 患者(癌発症例)では、癌非発症 HIV 患者(非癌例)と比較して血中 Vpr 陽性率が有意に高く、胃癌や膵臓癌といった特定の癌で高い陽性率を認めた。また、非癌例と比較して癌発症例では抗 Vpr 抗体保有率が低く、特に胃癌、膵臓癌、肝癌、肺癌発症例で低い傾向を認めた。これらの結果から、血中 Vpr は癌リスク因子である可能性が強く示唆された。血友病 HIV 患者における Vpr 陽性率は、血友病でない HIV 患者と同等であったが、Vpr 陽性者に対するフォローアップを行うことで、癌の早期発見・早期治療が可能になるものと期待される。

#### A. 研究目的

HIV に対する cART が奏功し、HIV 感染者の予後は著しく改善され、生存率が大幅に増加した。cART 導入直後は、主たる死因であった AIDS 関連癌であるカポジ肉腫・非ホジキンリンパ腫・子宮頸癌の罹患率は大幅に減少したが、その後下げ止まり、cART コントロール下においても依然として一定の罹患率を示している。これらの癌に加えて、非 AIDS 関連癌である肺癌・胃癌・大腸癌・前立腺癌などの罹患率が高いことが明らかになってきた。HIV 感染者における癌は、非感染者より若年での発症が多く、診断時にはより進んだステージであることも特徴となっている。その誘因として、cART によるコントロール下であっても十分な濃度の薬物が到達出来ず局所的にウイルスの複製・感染が起こっている所謂「聖域(Sanctuary)」が形成され、ここで持続的に産生されるウイルス蛋白やサイトカインが、癌化に関与している可能性が考えられる。我々は、血中に検出されるウイルス蛋白の中でも特に、DNA 損傷作用・レトロトランスポジション誘導・染色体異常といった作用を示す Viral protein R(以下 Vpr)に着目し、その検出 ELISA 法を確立した後、患者末梢血を解析した。

その結果、cART により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、長い HIV 罹患期間を持つ血友病患者の発癌への Vpr の関与の有無を明らかにすることを目的として、血友病 HIV 患者や癌を発症した HIV 患者の血中 Vpr 解析を行った。

#### B. 研究方法

先行研究において、HIV 感染者の末梢血中にフリーに存在する HIV-1 Vpr を検出定量可能な ELISA システム(Vpr-ELISA)を確立した。この Vpr-ELISA を用いて、血友病 HIV 感染者の末梢血中の Vpr 定量測定を行い、癌化との関連性について解析を行なった。同時に国立国際医療研究センター(NCGM)に設置されているバイオバンクに保存されている血友病以外の癌発症例または非癌例の血中の Vpr 定量測定を行い、癌化との関連性について解析を行なった。

(倫理面への配慮)

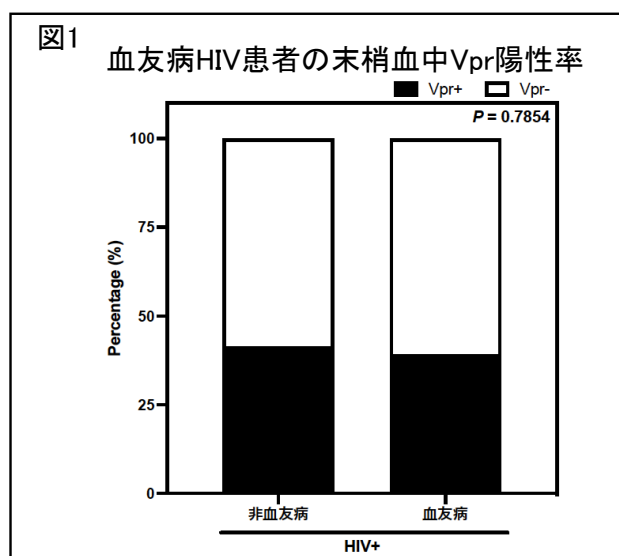


本課題は厚生労働省の定める「医学研究に関する指針」の「ヒト組織を用いた研究開発の在り方」に該当する。解析対象検体の臨床情報の収集を行うにあたって、提供者個人が特定されない情報のみ研究開発に用いている。ACC バイオバンク検体の使用については、バイオバンク検体利用審査の承認、ならびに国立国際医療研究センター患者検体倫理委員会に申請、承認を得た(承認番号: NCGM-G-003183-00、承認日: 2019年2月14日、課題名「HIV-1 患者血中 Vpr に関するデータベースの構築とエイズ病態理解への応用」)。ヒト臨床試料を用いる場合は、研究内容を充分説明した上で、自由意思に基づいたインフォームドコンセントの取得に努めた。解析は、P3 に対応した高度安全検査室で施行した。

### C. 研究結果

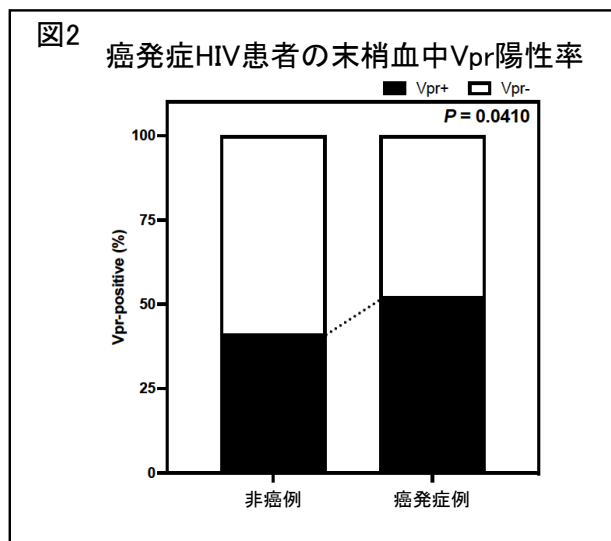
先行研究で確立した Vpr-ELISA の測定手順の最適化を行うことで、37 pg/mL だった検出感度を 15 pg/mL まで上げることが出来た。この測定条件を用いて、HIV 感染者(癌でない、かつ血友病でない) 287 例について末梢血中の Vpr を解析したところ、約 40% で Vpr が検出された(図 1)。また、血友病 HIV 感染者 69 名の末梢血中 Vpr の測定を行ったところ、約 40% で陽性を認め、同等の陽性率であった(図 1)。

これらの血友病 HIV 感染者 69 名のうち、癌患者は 2 名であり、癌化との関連性解析のためには検体数が不十分であった。そこで、NCGM バイオバンクに保管されている癌発症例 126 例の血中 Vpr 測定を行った。非癌例 287 例と比較して、癌発症で



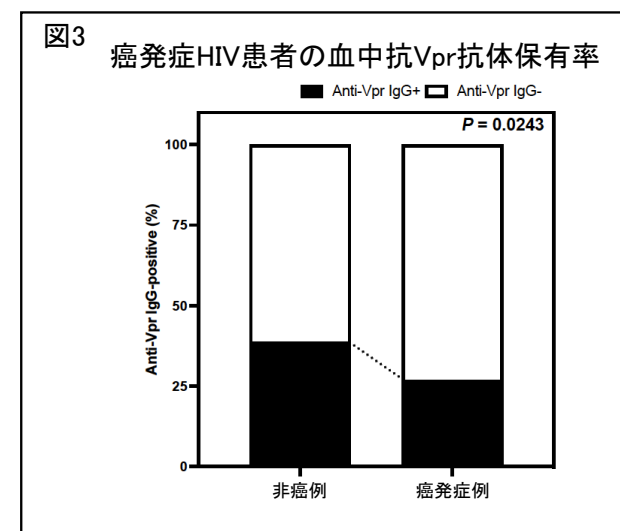
は血中 Vpr 陽性率が有意に高い結果を得た(図 2; Fisher exact test  $P = 0.0410$ )。また、HIV 患者の中には Vpr に対する抗体(抗 Vpr 抗体) 保有者

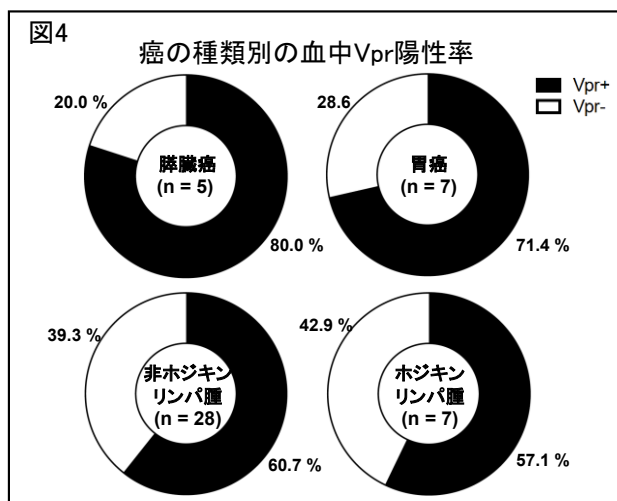
が報告されており、血中 Vpr の阻害作用が期待される。そこで、新たに抗 Vpr 抗体測定 ELISA 系を



構築し、癌発症例と非癌例を対象に保有率の解析を行った。非癌例と比較して、癌発症例では有意に抗 Vpr 抗体保有率が低い結果であった(図 3;  $P = 0.0243$ )。

癌の種類別に見ると、Vpr 陽性率は膵臓癌で最も高く 80.0% (5 例中 4 例)、次いで胃癌(71.4%, 7 例中 5 例)、非ホジキンリンパ腫(60.7%, 28 例中 17 例)、ホジキンリンパ腫(57.1%, 7 例中 4 例)であった(図 4)。また、カポジ肉腫(50.0%, 22 例中 11 例)、大腸癌(50.0%, 12 例中 6 例)、肛門癌(50.0%, 8 例中 4 例)、症例数は少ないが、咽頭癌(66.7%, 3 例中 2 例)も高い Vpr 陽性率を示した。一方で、肝臓癌(4 例中 4 例で陰性)や皮膚癌(2 例中 2 例で陰性)では Vpr 陽性 HIV 感染者は確認されなかった。また、抗 Vpr 抗体は非癌例と比較して、ホジキンリンパ腫を除くすべての種類の癌で低い保有率を示し、中でも膵臓がん(20%), 胃癌(14.3%)で、肝癌、咽頭癌、肺癌、前立腺癌例では保有者は確認されなかった。





#### D. 考察

癌発症例の HIV 患者末梢血中の Vpr 陽性率は非癌例と比較して有意に高く、かつ抗 Vpr 抗体保有率が有意に低い結果を示した。癌の種類別では、膵臓がん・胃癌・非ホジキンリンパ腫・ホジキンリンパ腫などで Vpr 陽性率が高く、抗 Vpr 抗体保有率も低い傾向が得られた。これらの結果から、血中 Vpr は特定の種類の癌のリスク因子である可能性が示唆される。血友病 HIV 患者の末梢血中 Vpr 陽性率は、非血友病の HIV 感染者と同等の約 40% であるが、長期間の血中に Vpr が存在することで癌化リスクが高まっている可能性が考えられる。このことから、本解析で Vpr 陽性を示した血友病 HIV 患者に対して、フォローアップ診療を行い、定期的に末梢血中の Vpr 量をモニターするなど、癌化リスクを注視することが重要と考えられる。

#### E. 結論

HIV 感染者末梢血中の HIV-1 Vpr 陽性率は、癌発症例で有意に高く、膵臓癌、胃癌、リンパ腫といった癌において特に高い陽性率を示すことから、特定の種類の癌のリスク因子と考えられる。血友病 HIV 患者は、血友病でない HIV 患者と同等の Vpr 陽性率であったが、約 40% の陽性例に対して、定期的癌検診を行うなど、早期発見・早期治療を目的としたフォローアップ診療が重要である。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Ueno M, Matsunaga A, Teratake Y, Ishizaka Y. Retrotransposition and senescence in mouse heart tissue by viral protein R of human immunodeficiency virus-1. *Exp. Mol Pathol.* 114:104433. 2020.
- 2) 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.* Jul;35(7):660-663, 2019.
- 3) Matsunaga A, Ando N, Yamagata Y, Shimura M, Gatanaga H, Oka S, Ishizaka Y. Blood-circulating HIV-1 Vpr is a possible risk factor for particular types of HIV-associated malignancies. Manuscript preparation, 2022.

##### 2. 学会発表

- 1) 松永 章弘. HIV 関連リンパ腫発症前の異常な DNA メチル化変動とリスクマーカーの導出. 第 29 回抗ウイルス療法学会学術集会・総会、第 21 回白馬シンポジウム、2019 年、東京
- 2) 松永 章弘、石坂 幸人、志村 まり. The earlier DNA methylation alteration as a potential risk marker before the symptom onset of HIV-associated lymphomas. 第 78 回日本癌学会学術総会、2019 年、京都
- 3) 松永 章弘、岡 雅子、飯島 健太、志村 まり、瀧永 博之、岡 慎一、石坂 幸人. A quantitative system for monitoring blood-circulating Vpr of human immunodeficiency virus-1 detected a possible link with HIV-associated neurocognitive disorders. 第 42 回日本分子生物学会年会、2019 年、福岡

#### 7. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む)

該当なし

血友病HIV感染者における二重特異性抗体に対応した新規凝固検査の開発研究

木内 英  
東京医科大学 臨床検査医学分野 主任教授

研究要旨 血友病 A 治療薬である二重特異性抗体（エミシズマブ）では従来の凝固検査が不正確となるが、代替検査がないため出血時や手術中のモニタリングができず、癌治療の障害となっている。本研究ではエミシズマブに対応した新規検査系を基礎検討・臨床検討の 2 段階で開発し、高齢化が進む血友病患者における癌治療円滑化に寄与する。

#### A. 研究目的

血友病A治療は従来第Ⅷ因子製剤の補充が原則だったが、2018年に登場した二重特異性抗体（エミシズマブ）は飛躍的に利便性が向上し、輸注困難な小児や高齢者を中心に使用が急増している。しかし、エミシズマブ投与下ではAPTTが極端に短縮し、凝固モニタリングができない。本研究の目的は、エミシズマブを投与している患者における、適切かつ汎用可能な凝固モニタリング方法の確立し、高齢化が進む血友病HIV合併患者の癌治療に貢献することである。

#### B. 研究方法

1) 基礎的検討：標準血漿およびⅧ因子欠乏血漿に段階希釈した第Ⅷ因子、エミシズマブをspikeして、凝固一段法、凝固波形解析、合成基質法、トロンビン生成試験を行い、エミシズマブ血中濃度とそれぞれの検査法による推定Ⅷ因子活性の関係を調べた。特にトロンビン生成試験（TGA）を参照値として第Ⅷ因子活性とエミシズマブ濃度の関係を算出し、この関係性に最も近似しかつ再現性に優れた修正合成基質法の測定・試薬条件や補正方法を検討した。2) 臨床的検討：基礎的に決定した合成基質法における臨床的な再現性とばらつきを調べるために、血友病患者における第Ⅷ因子活性とエミシズマブ血中濃度の関係を評価する。トロンビン生成量および合成基質生成量を基準に、個々の患者におけるⅧ因子活性とエミシズマブ濃度の関係を割り出し、基礎データとの乖離、臨床的ばらつきを評価する。

（倫理面への配慮）

臨床的検討においては、一部のエミシズマブ新規導入患者において薬物動態試験を行うため、倫理委員会審査を経たのち、インフォームドコンセントを適切に取得する。

#### C. 研究結果

基礎的検討の結果、合成基質法を数学的に補正することでTGA結果と合致することが判明した。特にエミシズマブ340nM（治療域血中濃度）では合成気質法の報告値を1/2にするとTGA推定値と近似するため、容易にエミシズマブ投与時の凝固能を推定できることが示された。しかしエミシズマブが極端に高濃度となった場合は、合成基質法とTGAで乖離が生じ、反応凝固因子量や反応時間・検体希釈を変えても一致する条件を見出せなかった。また、エミシズマブ

存在下で第Ⅷ因子を追加投与すると、低用量Ⅷ因子では相加効果が保たれるが、高用量を追加すると相加効果が減弱し、さらにⅧ因子活性100%を追加した場合、逆に凝固能がⅧ因子単独より減弱することが示された。

#### D. 考察

エミシズマブ存在下での凝固モニタリング方法として唯一エビデンスが存在するTGAは、使用できる施設が極めて限定されているうえ、臨床検査として著しく再現性に欠ける。本研究で安定性に優れ保険適応もある合成基質法によって、エミシズマブがTGAとほぼ同等に評価できることが確認された意義は大きい。一方、エミシズマブとⅧ因子を併用した場合の凝固パラメータや、高濃度エミシズマブにおける凝固パラメータが合成基質法とTGAで乖離する場合があります。これらの課題の解決が必要である。さらに、基礎的に確立された合成基質法が、臨床検体においてどの程度ばらつきを持つのか評価していくことで、臨床検査として汎用可能なものとなる。血友病患者の高齢化が進行し、利便性の高いエミシズマブの使用が広がる一方で、発がんにおける手術を安全・円滑に行えることから、発がん治療に貢献すると思われる。

#### E. 結論

基礎的検討では合成基質法を数学的に補正することで、エミシズマブを適切に評価することが可能と判明した。今後は臨床的検討を通して臨床検査としての標準値・適応範囲を決定し、高齢化が進む血友病患者の癌治療の円滑化に貢献する。

#### F. 健康危険情報

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Chikasawa Y, Amano K, Endo K, **Kinai E**. Safety and blood loss in spinal surgery for haemophiliacs: Case series of Japanese haemophiliacs. Haemophilia. 2021 Jan;27(1):e143-e146. doi: 10.1111/hae.14103. Epub 2020 Jul 22.

2. Yotsumoto M, Hachiya A, Ichiki A, Amano K, **Kinai E**. Second-generation integrase strand inhibitors can be effective against elvitegravir-derived multiple integrase gene substitutions. *AIDS* 2020;34:2155-2157.
  3. Shinozawa K, Amano K, Hagiwara T, Bingo M, Chikasawa Y, Inaba H, **Kinai E**, Fukutake K. Genetic analysis of carrier status in female members of Japanese hemophilia families. *J Thromb Haemost.* 2021 doi: 10.1111/jth.15301. Online ahead of print. PMID: 33760382
  4. **Kinai E**, Nguyen HDT, Do HQ, Matsumoto S, Nagai M, Tanuma J, Nguyen KV, Pham TN, Oka S. Influence of maternal use of tenofovir disoproxil fumarate or zidovudine in Vietnamese pregnant women with HIV on infant growth, renal function, and bone health. *PLoS One.* 2021 Apr 29;16(4):e0250828. doi: 10.1371/journal.pone.0250828. eCollection 2021.1
  5. Tamura A, Shinozawa K, Uemura S, Nakamura S, Fujiwara T, Tahara T, Yamamoto N, Saito A, Kozaki A, Kishimoto K, Ishida T, Hasegawa D, Muramatsu T, Amano K, Fukutake K, Kosaka Y. Early elevation of factor IX level in Japanese brothers with Haemophilia B Leyden who are carrying c. -35 g > a mutations in the promoter region of F9. *Haemophilia.* 2021 Jan 11. doi: 10.1111/hae.14248. Online ahead of print. PMID: 33427373 No abstract available.
  6. Shinozawa K, Yada K, Kojima T, Nogami K, Taki M, Fukutake K, Yoshioka A, Shirahata A, Shima M; study group on JAPAN HEMOPHILIA INHIBITOR STUDY (J-HIS). Spectrum of F8 Genotype and Genetic Impact on Inhibitor Development in Patients with Hemophilia A from Multicenter Cohort Studies (J-HIS) in Japan. *Thromb Haemost.* 2021 May;121(5):603-615. doi: 10.1055/s-0040-1721385. Epub 2020 Nov 30. PMID: 33254277
  7. 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.* 2020 Mar 19;15(3):e0230292.
  8. Inaba H, Nishikawa S, Shinozawa K, Shinohara S, Nakazawa F, Amano K, **Kinai E**. Coagulation assay discrepancies in Japanese patients with non-severe hemophilia A. *Int J Hematol.* 2022 Feb; 115(2): 173-187. doi: 10.1007/s12185-021-03256-x.
  9. Ishikawa K, Irimada T, Anzo M, **Kinai E**. Detection of varicella-zoster virus DNA in cerebrospinal fluid in an infant with herpes zoster. *Pediatr Int.* 2022 Jan;64(1):e14852. doi: 10.1111/ped.14852.
  10. **Kinai E**, Ono M, Oh A, Ota M, Miyaguchi Y, Ueda H. Analysis of nationwide hemophilia care: A cohort study using two Japanese healthcare claims databases. *Health Sci Rep.* 2022 Jan 27;5(1):e498. doi: 10.1002/hsr2.498
2. 学会発表
- (発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)
1. 特許取得
  2. 実用新案登録
  3. その他

## 研究成果の刊行に関する一覧表

## 雑誌

著者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Murakoshi H, Kuse N, Akahoshi T, Yu Z, Chikata T, Borghan M, Gatanaga H, <b>Oka S</b> , Sakai K, 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)	e01480-18.	2019
Ishida Y, Hayashida T, Sugiyama M, Tsuchiya K, Kikuchi Y, Mizokami M, <b>Oka S</b> , 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
Komatsu K, Kinai E, Sakamoto M, Taniguchi T, Nakao A, Sakata T, Iizuka A, Koyama T, Ogata T, Inui A, and <b>Oka S</b> .	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
Zou C, Murakoshi H, Kuse N, Akahoshi T, Chikata T, Gatanaga H, <b>Oka S</b> , 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.
Sun HY, Uemura H, Wong NS, Chan DPC, Wong BCK, Lin PH, Su LH, Hung CC, <b>Oka S</b> , 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.

Matsunaga A, Oka M, Iijima K, Shimura M, Gatanaga H, <b>Oka S</b> , Ishizaka Y.	<u>A quantitative system for monitoring blood-circulating viral protein R of human immunodeficiency virus-1 detected a possible link with pathogenic indices.</u>	AIDS Res Hum Retroviruse		doi: 10.1089/AID.2019.0016.	2019
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, <b>Oka S</b> , 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.	CCR5AS lncRNA variation differentially regulates CCR5, influencing HIV disease outcome.	Nat Immunol	20 (7)	824-834	2019.
Shiojiri D, Kinai E, Teruya K, Kikuchi Y, <b>Oka S</b> .	<u>Combination of Clindamycin and Azithromycin as Alternative Treatment for Toxoplasma gondii Encephalitis.</u>	Emerg Infect Dis	25 (4)	841-843	2019
Chikata T, Paes W, Akahoshi T, Partridge T, Murakoshi H, Gatanaga H, Ternette N, <b>Oka S</b> , Borrow P, Takiguchi M.	<u>Identification of Immunodominant HIV-1 Epitopes Presented by HLA-C*12:02, a Protective Allele, Using an Immunopeptidomics Approach.</u>	J Virol	93 (17)	e00634-19.	2019
Paes W, Leonov P, Partridge T, Chikata T, Murakoshi H, Frangou A, Brackebridge S, Nicastri A, Smith AG, Learn I, Li Y, Parker R, <b>Oka S</b> , Pellegrino P, Williams I, Haynes BF, McMichael AJ, Shaw GM, Hahn BH, Takiguchi M, Ternette N, and Borrow P.	Contribution of proteasome-catalyzed peptide cis-spllicing to viral targeting by CD8 <sup>+</sup> T cells in HIV-1 infection.	PNAS	116 (49)	24748-24759. doi: 10.1073/pnas.1911622116.	2019

<p><b>Oka S</b>, 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.</p>	<p>Non-AIDS-defining malignancies in Japanese hemophiliacs with HIV-1 infection.</p>	<p>Global Health &amp; Medicine</p>	<p>1(1)</p>	<p>49-54.</p>	<p>2019</p>
<p>Mizushima D, Takano M, Uemura H, Yanagawa Y, Aoki T, Watanabe K, Gatanaga H, Kikuchi Y, <b>Oka S</b>.</p>	<p>High prevalence and incidence of rectal Chlamydia infection among men who have sex with men in Japan.</p>	<p>PLoS One</p>	<p>e0220072.</p>	<p>doi: 10.1371/journal.pone.0220072.</p>	<p>2019</p>
<p>Matsumoto S, Nguyen HT, Nguyen DT, Van Tran G, Tanuma J, Mizushima D, Van Nguyen K, <b>Oka S</b>.</p>	<p>The patient voice: a survey of worries and anxieties during health system transition in HIV services in Vietnam.</p>	<p>BMC International Health Rights</p>	<p>20(1):1-7.</p>	<p>doi: 10.1186/s12914-019-0221-7.</p>	<p>2020</p>
<p>Yanagawa Y, Nagashima M, Gatanaga H, Kikuchi Y, <b>Oka S</b>, Yokoyama K, Shinkai T, Sadamasu K, Watanabe K.</p>	<p>Seroprevalence of Entamoeba histolytica at a voluntary counselling and testing centre in Tokyo: a cross-sectional study.</p>	<p>BMJ Open</p>	<p>10(2)</p>	<p>e031605. doi: 10.1136/bmjopen-2019-031605.</p>	<p>2020</p>
<p>Orkin C, Arasteh K, Górgolas Hernández-Mora M, Pokrovsky V, Overton ET, Girard PM, <b>Oka S</b>, Williams S, Bettacchi C, Brinson C, Philibert P, Lombaard J, St Clair M, Crombawels 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.</p>	<p>Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine after Oral Induction for HIV-1 Infection.</p>	<p>N Engl J Med</p>	<p>382 (11)</p>	<p>1124-1135. doi: 10.1056/NEJMoa1909512.</p>	<p>2020</p>

Ishida Y, Hayashida T, Sugiyama M, Uemura H, Teuchiya K, Kikuchi Y, Mizokami M, <b>Oka S</b> , Gatanaga H.	Full-genome analysis of hepatitis C virus in HIV-co-infected hemophiliac Japanese patients.	Hepatology Res.		doi: 10.1111/hepr.13498.	2020
Imai K, Kimura S, Kiryu Y, Watanabe A, Kinai E, <b>Oka S</b> , 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
<b>Oka S</b> , 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
Takano M, Jagdagsuren D, Gombo E, Bat-Erdene B, Dorjgotov M, Galsanjants N, Zayasaikhan S, Takaku M, Sugiyama M, Mizokami M, Ichikawa S, <b>Oka S</b> .	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
Nishijima T, Inaba Y, Kawasaki Y, Tsukada K, Teruya K, Kikuchi Y, Gatanaga H, and <b>Oka S</b> .	Mortality and causes of death in people living with HIV in the era of combination antiretroviral therapy compared with general population in Japan.	AIDS	34	913-921	2020



Orkin C, Arasteh K, Górgolas Hernández-Mora M, Pokrovsky V, Overton ET, Girard PM, <b>Oka S</b> , Williams 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 (11)	1124-1135. doi: 10.1056/NEJMoa1909512.	2020
Imai K, Kimura S, Kiryu Y, Watanabe A, Kinai E, <b>Oka S</b> , 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
<b>Oka S</b> , 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.	<i>Global Health &amp; Medicine</i>	2 (1)	9-17	2020
Mizushima D, Dung NT, H, Dung NT, Matsumoto S, Tanuma J, Gatanaga H, Trung NV, Kinh NV, <b>Oka S</b>	Dyslipidemia and cardiovascular disease in Vietnamese people with HIV on antiretroviral therapy.	<i>Global Health &amp; Medicine</i>	2 (1)	39-43	2020

Takano M, Jagdagsuren D, Gombo E, Bat-Erdene B, Dorjgotov M, Galsanjants N, Zayasaikhan S, Takaku M, Sugiyama M, Mizokami M, Ichikawa S, <u>Oka S</u>	Prevalence and incidence of HIV-1 infection in a community-based men who have sex with men (MSM) cohort in Ulaanbaatar, Mongolia.	Prevalence and incidence of HIV-1 infection in a community-based men who have sex with men (MSM)	2 (1)	33-38	2020
Nishijima T, Inaba Y, Kawasaki Y, Tsukada K, Teruya K, Kikuchi Y, Gatanaga H, and <b>Oka S</b>	Mortality and causes of death in people living with HIV in the era of combination antiretroviral therapy compared with general population in Japan	AIDS	34	913-921,	2020.
Yanagawa Y, Shimogawara R, Endo T, Fukushima R, Gatanaga H, Hayasaka K, Kikuchi Y, Kobayashi T, Koga M, Koibuchi T, Miyagawa T, Nagata A, Nakata H, <b>Oka S</b> , Otsukasa R, Sakai K, Shibuya M, Shingyochi H, Tsuchihashi E, Watanabe K, and Yagita K.	Utility of the rapid antigen detection test, E. HISTOLYTICA QUIK CHEK, for the diagnosis of <i>Entamoeba histolytica</i> infection in non-endemic situation.	<i>J Clin Microbiol</i>	58(11)	e01991-20	2020
Nagai R, Kubota S, Ogata M, Yamamoto M, Tanuma J, Gatanaga H, Hara H, <b>Oka S</b> , Hiroi Y.	Unexpected high prevalence of severe coronary artery stenosis in Japanese hemophiliacs living with HIV-1.	<i>Global Health and Medicine</i>	2(6)	367-373	2020
Mizushima D, Takano M, Uemura H, Yanagawa Y, Aoki T, Watanabe K, Gatanaga H, Kikuchi Y, and <b>Oka S</b> .	Efficacy of doxycycline 100 mg twice daily for 7 days and azithromycin 1 g single dose for the treatment of rectal <i>Chlamydia trachomatis</i> infection among men who have sex with men.	<i>J Antimicrob Chemother</i>	76(2)	4495-498	2021

Yanagawa Y, Nagata N, Yagita K, Watanabe K, Okubo E, Kikuchi Y, Gatanaga H, <b>Oka S</b> , and Watanabe K.	Clinical features and gut microbiome of asymptomatic Entamoeba histolytica infection.	<i>Clin Infect Dis</i>	In press		2020
Orkin C, <b>Oka S</b> , Philibert P, Brinson C, Bassa A, Gusev D, Degen O, Garcia JG, Morel EB, Tan D, D'Amico R, Dorey D, Math M, Griffith S, Thiagarajah S, Clair MS, Solingen-Ristea RV, Crauwels H,	Long-acting cabotegravir + rilpivirine for treatment in adults with HIV-1 infection: Week 96 results of the randomized, open-label, Phase 3 FLAIR study.	<i>Lancet HIV</i>	8	e185-196	2019
<u>Nagata N</u> , Ishii N, Manabe N, Tomizawa K, Urita Y, Funabiki T, Fujimori S, Kaise M.	Guidelines for Colonic Diverticular Bleeding and Colonic Diverticulitis. Japanese Gastroenterological Association.	<i>Digestion</i>	99	1:1-26. doi: 10.1159/000495282.	2019
Aoki T, <u>Nagata N</u> , Yamada A, Shimbo T, Matsushita Y, Shimomura A, Kobayashi S, Moriyasu S, Niikura R, Sakurai T, Hirata Y, Akiyama J, Uemura N, Koike K	Next endoscopic approach for acute lower gastrointestinal bleeding without an identified source on colonoscopy: upper or capsule endoscopy?	<i>Endoscopy</i>	7(3)	:E337-E346,	2019
<u>Nagata N</u> , Tohya M, Fukuda S, Suda W, Nishijima S, Takeuchi F, Ohsugi M, Tsujimoto T, Nakamura T, Shimomura A, Yanagisawa N, Hisada Y, Watanabe K, Imbe K, Akiyama J, Mizokami M, Miyoshi-Akiyama T, Uemura N, Hattori M.	Effects of bowel preparation on the human gut microbiome and metabolome.	<i>Sci Rep</i>	9(1)	4042	2019

Akiyama J, Hosaka H, Kuribayashi S, Moriyasu S, Hisada Y, Okubo H, Watanabe K, Imbe K, Nagata N, Kojima Y, Yokoi C, Uemura N, Shimoyama Y, Kawamura O, Yamada M, Kusano M	Efficacy of Vonoprazan, a Novel Potassium-Competitive Acid Blocker, in Patients with Proton Pump Inhibitor-Refractory Acid Reflux.	<i>Digestion</i>		1-10. doi: 10.1159/000497775	2019
Aoki T, Nagata N, Watanabe K, Niikura R, Yamada A, Koike K, Uemura N, Itoi T, Kawai T.	Role of early capsule endoscopy for acute GI bleeding.	<i>Gastrointestinal Endosc.</i>	90(4):	701-70	2019
Niikura R, Nagata N, Yamada A, Honda T, Hasatani K, Ishii N, Shiratori Y, Doyama H, Nishida T, Sotomiyoshi T, Fujita T, Kiyotoki S, Yada T, Yamamoto K, Shinozaki T, Takata M, Mikami T, Mabe K, Hara K, Fujishiro M, Koike K	Efficacy and Safety of Early vs Elective Colonoscopy for Acute Lower Gastrointestinal Bleeding.	<i>Gastroenterology</i>		S0016-5085(19)41343-7. doi: 10.1053/j.gastro.2019.09.010,	2019.
Kaise M, Nagata N, Ishii N, Ohmori J, Goto O, Iwakiri K	Epidemiology of colonic diverticula and recent advances in the management of colonic diverticular bleeding.	<i>Dig Endosc</i>		doi: 10.1111/den.13547	2019
Oka S, Ogata M, Takano M, Minamimoto R, Hotta M, Tajima T, Nagata N, Sukada K, Katsuji 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.	<i>Global Health &amp; Medicine</i>	1(1)	49-54	2019

Nagata N, Tohya M, Takeuchi F, Suda W, Nishijima S, Ohsugi M, Ueki K, Tsujimoto T, Nakamura T, Kawai T, Miyoshi-Akiyama T, Uemura N, Hattori M.	Effects of storage temperature, storage time, and Calcium-Blair transport medium on the stability of the gut microbiota.	<i>Drug Discov Ther</i>		doi: 10.5582/ddt.2019.01071,	2019
Endo G, Nagata N.	Corticosteroid-induced Kaposi's Sarcoma Revealed by Severe Anemia: A Case Report and Literature Review	<i>Intern Med</i>	59(5)	625-631 doi: 10.2169/internalmedicine.3394-19	2020
Watanabe K, Nagata N, Yanagisawa N, Shimbo T, Okubo H, Imbe K, Yokoi C, Yanase M, Kimura A, Akiyama J, Uemura N.	Effect of antiplatelet agent number, types, and pre-endoscopic management on post-polypectomy bleeding: validation of endoscopy guidelines.	<i>Surg Endosc</i>		doi: 10.1007/s00464-020-07402-0,.	2020
Nagata N, Niikura R, Ishii N, et al.	Cumulative Evidence for Reducing Recurrence of Colonic Diverticular Bleeding Using Endoscopic Clipping versus Band Ligation: Systematic Review and Meta-analysis	<i>J Gastroenterol Hepatol</i>	Dec 8.	doi: 10.1111/jgh.15370. Online ahead of print.	2020
Tonozuka R, Itoi T, Nagata N, Kojima H, Sofuni A, Tsuchiya T, Ishii K, Tanaka R, Nagakawa Y, Mukai S.	Deep learning analysis for the detection of pancreatic cancer on endosonography images: a pilot study.	<i>J Hepatobiliary Pancreat Sci</i>	Jan;28	95-104. doi:10.1002/jhbp.825. Epub 2020 Oct 15.	2021

Okubo H, Akiyama J, Kobayakawa M, Kawazoe M, Mishima S, Takasaki Y, <b>Nagata N</b> , Shimada T, Yokoi C, Komori S, Kimura K, Hisada Y, Iwata E, Watanabe K, Yanagisawa N, Shiroma S, Shimomura A, Okahara K, Cho H, Uemura N.	Vonoprazan-based triple therapy is effective for Helicobacter pylori eradication irrespective of clarithromycin susceptibility.	<i>J Gastr</i> <i>oentero</i> <i>L</i>	Nov;55 (11)	1054-1061. doi: 10.1007/s00535-020-01723-6.	2020
Sugimoto M, Murata M, Mizuno H, Iwata E, <b>Nagata N</b> , Itoi T, Kawai T.	Endoscopic Reflux Esophagitis and Reflux-Related Symptoms after Helicobacter pylori Eradication Therapy: Meta-Analysis.	<i>J Clin</i> <i>Med.</i>	Sep	18;9(9):3007. doi: 10.3390/jcm9093007.	2020
Kiyotoki S, Nishikawa J, <b>Nagata N</b> , Niikura R, Doiyama H, Imagawa A, Hatanatani K, Hatta W, Sumiyoshi T, Nebiki H, Nagami Y, Nishida T, Kakushima N, Iguchi M, Tomida H, Inoue T, Kuribayashi S, Narasaka T, Hikichi T, Yada T, Ochiai Y, Furuhashi H, Yoshio T, Mori H, Yamauchi K, Kitamura K, Fujita T, Mabe K, Mikami T, Goto A, Akashi M, Hamamoto Y, Fujishiro M, Sakaida I.	Exploration of the characteristics of chronotypes in upper gastrointestinal tract diseases: a multicenter study in Japan.	<i>Chrono</i> <i>biol In</i>	Oct 15:	1-9. doi: 10.1080/07420528.2020.1830791. Online ahead of print.	2020
Yamaguchi H, Sato H, Tsukahara K, Kagawa Y, Okamoto I, Shimizu A, <b>Nagata N</b> , Fukuzawa M, Sugimoto M, Kawai T, Itoi T.	Co-treatment with endoscopic laryngopharyngeal surgery and endoscopic submucosal dissection.	<i>Auris</i> <i>Nasus</i> <i>Larynx.</i>	Oct13	S0385-8146(20)30271-6. doi: 10.1016/j.anl.2020.10.003. Online ahead of print.	2020

<p>Yamamoto K, Itoi T, <b>Nagata N</b>, Sofuni A, Tsuchiya T, Ishii K, Tanaka R, Tonozuka R, Honjo M, Miukai S, Asai Y, Matsunami Y, Yamaguchi H, Matsubayashi J, Joyama E, Nagakawa Y.</p>	<p>Novel method for evaluating the indication for endoscopic papillectomy in patients with ampullary adenocarcinoma.;11</p>	<p><b>Sci Res</b></p>	<p>Jan 12</p>	<p>(1):600. doi: 10.1038/s41598-020-79836-4.</p>	<p>2021</p>
<p>Yanagawa Y, <b>Nagata N</b>, Oka S, et al.</p>	<p>Clinical features and gut microbiome of asymptomatic Entamoeba histolytica infection.</p>	<p><b>Clin Infect Dis.</b></p>	<p>Jun 21</p>	<p>;ciaa820.doi: 10.1093/cid/ciaa820</p>	<p>2020</p>
<p>Watanabe K, <b>Nagata N</b>, Yanagisawa N, Shimbo T, Okubo H, Imbe K, Yokoi C, Yanase M, Kimura A, Akiyama J, Uemura N.</p>	<p>Effect of antiplatelet agent number, types, and pre-endoscopic management on post-polypectomy bleeding: validation of endoscopy guidelines.</p>	<p><b>Surg Endosc</b></p>		<p>doi: 10.1007/s00464-020-07402-0,</p>	<p>2020</p>

Yanagawa Y, <b>Nagata N</b> , et al.	Clinical features and gut microbiome of asymptomatic Entamoeba histolytic infection.	<b>Clin Infect Dis.</b>	73	:3163-3171.	2021;
Shiba S, Shibuya K, Kawashima M, Okano N, Kaminuma T, Okamoto M, Kubota Y, Nakano T, <b>Ohno T</b> .	Comparison of dose distributions when using carbon ion radiotherapy versus intensity-modulated radiotherapy for hepatocellular carcinoma with macroscopic vascular invasion: A retrospective analysis.	<b>Anticancer Res.</b>	40	459-464	2020
Shiba S, Shibuya K, Katoh H, Kaminuma T, Miyazaki M, Kakizaki S, Shirabe K, <b>Ohno T</b> , Nakano T.	A comparison of carbon ion radiotherapy and transarterial chemoembolization treatment outcomes for single hepatocellular carcinoma: a propensity score matching study.	<b>Radiat Oncol.</b>	14	137,	2019
Okazaki S, Shibuya K, Shiba S, Okamoto M, Miyasaka Y, Osu N, Kawashima M, Kakizaki S, Araki K, Shirabe K, <b>Ohno T</b> .	Carbon Ion Radiotherapy for Patients with Hepatocellular Carcinoma in the Caudate Lobe.	Hepatol Res		doi: 10.1111/hepr.13606	2020
Shiba S, Wakatsuki M, <b>Ohno T</b> , Nakano T.	Differences in Linear Energy Transfer Affect Cell-killing and Radiosensitizing Effects of Spread-out Carbon-ion Beam.	Anticancer Res	40(10)	5497-5502 doi: 10.21873/anticancer.14561	2020



Shiba S, Shibuya K, Okamoto M, Okazaki S, Komatsu S, Kubota Y, Nakano T, <b>Ohno T.</b>	Clinical impact of Hypofractionated carbon ion radiotherapy on locally advanced hepatocellular carcinoma.	Radiat Oncol	15(1)	195 doi: 10.1186/s13014-020-01634-z	2020
Kubota Y, Katoh H, Shibuya K, Shiba S, Abe S, Sakai M, Yuasa D, Tsuda K, <b>Ohno T</b> , Nakano T.	Comparison between bone matching and marker matching for evaluation of intra- and inter-fractional changes in accumulated dose of carbon ion radiotherapy for hepatocellular carcinoma.	Radiother Oncol	37	77-82	2019
Shibuya K, Katoh H, Koyama Y, Shiba S, Okamoto M, Okazaki S, Araki K, Kakizaki S, Shirabe K, <u>Ohno T.</u>	Efficacy and Safety of 4 Fractions of Carbon-Ion Radiation Therapy for Hepatocellular Carcinoma: A Prospective Study.	Liver Cancer	11(1)	61-74. doi: 10.1159/000520277. PMID: 35222508; PMCID: PMC8820176.	2021
Osu N, Shiba S, Shibuya K, Okazaki S, Miyasaka Y, Okamoto M, <b>Ohno T.</b>	Carbon-ion radiotherapy subsequent to balloon-occluded retrograde transvenous obliteration for hepatocellular carcinoma with hepatic encephalopathy: a multidisciplinary approach.	Clin J Gastroenterol.	14(3)	852-857. doi: 10.1007/s12328-021-01395-6. Epub 2021 Apr 3. PMID: 33811604; PMCID: PMC8154810.	2021
Ueno M., Matsunaga A., Teratake Y., <b>Ishizaka T.</b>	Retrotransposition and senescence in mouse heart tissue induced by vira protein in R of human immunodeficiency virus-1.	Exp. Mol. Pathol.	114	104433	2020

Matsunaga A., Oka M., Iijima K., Shimura M., Gatanaga H., Oka S., <b>Ishizaka Y.</b>	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 Retroviruse	35(7)	660-663	2019
Ueno M, Matsunaga A, Teratake Y, <b>Ishizaka Y</b>	Retrotransposition and senescence in mouse heart tissue by viral protein R of human immunodeficiency virus-1.	<i>Exp. Mol Pathol.</i>	114	104433	2020
Yotsumoto M, Hachiya A, Ichiki A, Amano K, <b>Kinai E.</b>	Second-generation integrase strand inhibitors can be effective against elvitegravir-derived multiple integrase gene substitutions.	AIDS	34	2155-2157	2020
Chikasawa Y, Amano K, Endo K, <b>Kinai E.</b>	Safety and blood loss in spinal surgery for haemophiliacs: Case series of Japanese haemophiliacs.	<i>Haemophilia</i>	27(1):	e143-e146. doi: 10.1111/hae.14103. Epub 2020 Jul 22.	2021
Shinozawa K, Amano K, Hagiwara T, Bingo M, Chikasawa Y, Inaba H, <b>Kinai E.</b> , Fukutake K.	Genetic analysis of carrier status in female members of Japanese hemophilia families.	<i>J Thromb Haemost</i>	19(6)	1493-1505. doi: 10.1111/jth.15301.	2021

<p><b>Kinai E</b>, Nguyen HDT, Do HQ, Matsumoto S, Nagai M, Tanuma J, Nguyen KV, Pham TN, Oka S.</p>	<p>Influence of maternal use of tenofovir disoproxil fumarate or zidovudine in Vietnamese pregnant women with HIV on infant growth, renal function, and bone health.</p>	<p>PLoS One</p>	<p>16(4)</p>	<p>e0250828. doi: 10.1371/journal.pone.0250828. eCollection 2021.1</p>	<p>2021</p>
<p>Tamura A, Shinozawa K, Uemura S, Nakamura S, Fujiwara T, Tahara T, Yamamoto N, Saito A, Kozaki A, Kishimoto K, Ishida T, Hasegawa D, Muramatsu T, Amano K, Fukutake K, Kosaka Y.</p>	<p>Early elevation of factor IX level in Japanese brothers with Haemophilia B Leyden who are carrying c. -35 g &gt; a mutations in the promoter region of F9..</p>	<p>Haemophilia</p>	<p>Jan 1</p>	<p>doi: 10.1111/hae.14248. Online ahead of print. PMID: 33427373 No abstract available.</p>	<p>2021</p>
<p>Shinozawa K, Yada K, Kojima T, Nogami K, Taki M, Fukutake K, Yoshioka A, Shirahata A, Shima M; study group on JAPAN HEMOPHILIA INHIBITOR STUDY (J-HIS).</p>	<p>Spectrum of F8 Genotype and Genetic Impact on Inhibitor Development in Patients with Hemophilia A from Multi-center Cohort Studies (J-HIS) in Japan.</p>	<p>Thromb Haemost.</p>	<p>May; 121(5)</p>	<p>603-615. doi: 10.1055/s-0040-1721385. Epub 2020 Nov 30. PMID: 33254277</p>	<p>2021</p>

Imai K, Kimura S, Kiryu Y, Watanabe A, <b><u>Kinai E</u></b> , Oka S, Kikuchi Y, Kimura S, Ogata M, Takano M, Minamimoto R, Hotta M, Yokoyama K, Noguchi T, Kitomatsu K.	Neurocognitive dysfunction and brain FDG-PET/CT findings in HIV-infected hemophilia patients and HIV-infected non-hemophilia patients.	<b>PLoS One.</b>	Feb; 15(2)	173-187	2022
Inaba H, Nishikawa S, Shinozawa K, Shinohara S, Nakazawa F, Amano K, <b><u>Kinai E</u></b> .	Coagulation assay discrepancies in Japanese patients with non-severe hemophilia A.	Int J Hematol	1 1 5(2)	173-187. doi: 10.1007/s12185-021-03256-x.	2022
Ishikawa K, Irimada T, Anzo M, <b><u>Kinai E</u></b> .	Detection of varicella-zoster virus DNA in cerebrospinal fluid in an infant with herpes zoster.	Pediatr Int.	64(1)	e14852. doi: 10.1111/ped.14852	2022
<b><u>Kinai E</u></b> , Ono M, Oh A, Ota M, Miyaguchi Y, Ueda H	Analysis of nationwide hemophilia care: A cohort study using two Japanese healthcare claims databases.	Health Sci Rep.	5(1)	e498. doi: 10.1002/hsr2.498	2022