

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を実施中である。研究 2 年目として、順調に経過している。

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目的で本研究を実施している。

B. 研究方法

癌スクリーニングの有用性を検証する目的で、甲状腺・前立腺を含んだ胸腹部造影 CT スキャン、上部内視鏡と必要な場合の下部内視鏡、CEA、AFP、PSA の腫瘍マーカー 3 種、便潜血 2 回を実施している。造影剤が不可な場合には、甲状腺エコーと感エコーを追加している。これらのスクリーニングで異常がでた場合には、以後は保険診療としての精査を行っている。

（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（NCGM-G-003311）。

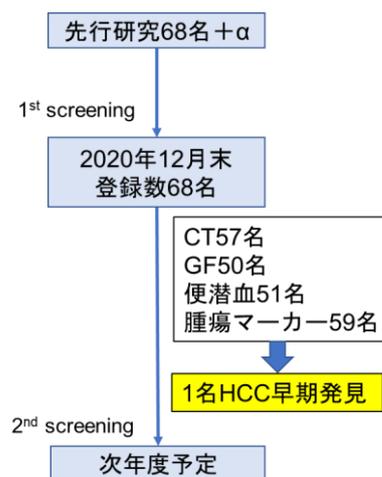
C. 研究結果

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、2020 年 12 月末時点で 68 名の登録を終えており、CT57 名、GF50 名、便潜血 51 名、腫瘍マーカー 59 名の検査を終えている。

このうち、CT では有所見者 5 名、GF では生検 2 例、便潜血陽性 7 名、腫瘍マーカー異常値 3 名であった。1 回目のすべての検査を終了しているのは 42 名で、今後 3 月末に向け全例実施予定である。異常所見、異常値のあったものに関しては、追加精査など適宜行っていく。今回のスクリーニングでさらに初期の HCC が発見され、外科的切除を実施でき、経過良好である。また、スクリーニング対象外ではあるが、口腔癌が 1 例発症している。

Pts flow of the cancer study



D. 考察

2020 年現在、血友病 HIV 患者は、約 700 名と推定されている。先行研究の結果から推定すると、全国で約 40 名の未発見の癌患者と、毎年約 20 名の新規癌患者が発生すると推定される。これは、平均年齢

が約 50 歳である事を考えると極めて高い数字になる。先行研究で得られたこれらの結果は、論文 1 に報告し、癌スクリーニングの重要性を提言した。今回は、全国均霑化を目指したどこでの実施可能なスクリーニングを実施中であるが、既に 2 例の悪性腫瘍を検出している。今回の研究が進むことにより、先行研究における罹患率 (2.9/100PY) を、より正確に算出できると期待される。HIV 全体の NADM の予後に関する検討からも、NADM を有する患者の予後は、そうでない場合の 3.4 倍死亡率が高いことが示されている。HIV 感染自身の予後は改善されているが、トータルとしての予後改善のためには、癌スクリーニングの重要性が示された。

E. 結論

血友病 HIV 感染者に対する癌スクリーニング研究は、コロナによる中断はあったが、順調に経過している。

G. 研究発表

1. 論文発表

(研究代表者：岡 慎一)

1. 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*. 2019; 1(1):49-54.

2. 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.

3. 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.

4. Orkin C, Arasteh K, Hernández-Mora MG, 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*. 2020 Mar 19;382(12):1124-1135.

5. 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. *PONE* 15(3): e0230292, 2020.

6. 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.

7. 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.

8. 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.

9. 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)

10. 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.