

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・医学部消化器内視鏡学分野・准教授

研究要旨 HIV感染者の10年間のfollow-upデータを構築し、癌のリスクおよび死亡リスク因子を調べた。癌リスクは、年齢、喫煙、輸血製剤感染、薬物使用者、HBV感染が独立したリスク因子であり、死亡リスクは癌患者で高い結果であった。血友病患者は輸血製剤やHBV感染率が高く、重点的スクリーニングの重要性が再認識された。

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、死亡のるい席発生率を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 cancer (NADC)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。

NADCのリスク因子は、多変量解析で、年齢上昇、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。NADCの存在は、その後の死亡リスクを有意に上昇させた（Hazard ratio 3.4 [95%CI, 2.0-6.0], $p < 0.001$ ）。

D. 考察

欧米やアジアのデータでも大腸癌、肝臓癌、肺癌は、HIV感染者がリスクであることが報告されているが、胃癌のデータはこれまでになく、日本の特徴であるといえる。上記4つの癌は、日本の癌罹患率、死亡率の上位データと一致していることから、HIV感染者においても非感染者同様な癌スクリーニング検査を行う必要があると考えられる。日本では、CT、内視鏡、超音波、腫瘍マーカーなどの癌早期発見のための検査が比較的安価で容易に病院で検査可能なため、これらを組み合わせた定期的なスクリーニングプログラムが重要と考えられる。多変量解析の結果から、喫煙者、血液製剤感染者、薬物使用者、HBV感染者は重点的な癌スクリーニングのよい適応となり得る。年齢は40歳が一つの目安になると考えられた。

E. 結論

日本人 HIV感染者の長期癌発症リスクおよび死亡リスクを明らかにした。HIV感染者の癌関連死予防を目指すプログラムの構築が必要であり、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中であり、知見を創出する。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 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.

2) 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.

3) 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/ci

aa820

4) 永田尚義, 岡慎一, 渡辺恒二, 西島健, 瀧永博之, 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.

5) 永田尚義, 岡原 昂輝, 島田 高幸, 瀧永 博之, 岡 慎一, 岩田 英里, 杉本 光繁, 一宮 匡, 班目明, 福澤 誠克, 糸井 隆夫, 上村 直実, 河合 隆. 潰瘍性大腸炎患者におけるサイトメガロウイルス

感染と粘膜PCR法の有用性. 潰瘍 47巻 Page51-62. 2020.

2. 学会発表
なし

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