

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（実施研究課題名）

研究代表者 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 つの分担で研究を行っている。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、分担 5 は、癌治療時に必要となる二重特異抗体に対応した新規凝固検査の開発である。研究 2 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
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、血友病患者においては、非観血的かつ非侵襲的治療法

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 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

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 CT スキャン、上部内視鏡と必要な場合の下部内視鏡を実施する。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、癌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、癌および死亡の累積発生率を算出した。また、一般人口と比較した HIV 感染者の癌の標準化罹患比（SIR）と標準化死亡比（SMR）を算出した。多変量解析から NDAM のリスク因子も同定した。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。また、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 5 では、血友病 HIV 感染者の高齢化で急速に普及する二重特異性抗体における、APTT に代わる新規凝固検査系を確立する。これにより、血友病患者の悪性腫瘍の手術治療における止血管理をより確実かつ安全なものとするを目的とする。

(倫理面への配慮)

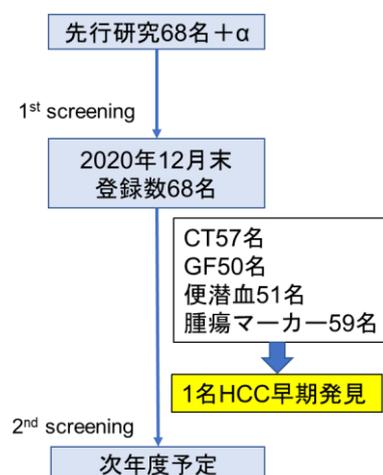
すべての研究において、研究対象者に対する人権に配慮し、不利益・危険性の排除や説明と同意を十分にいき、文書同意を得た上で実施している。倫理委員会承認番号(分担 1 / 2 : NCGM-G-003311、分担 3 : 群馬大学倫理委員会 (GUNMA1701)、分担 4 : NCGM-G-003183)。

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、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。

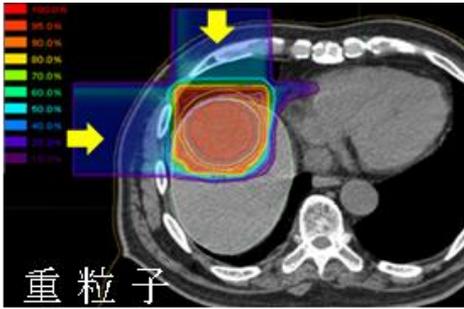
Pts flow of the cancer study



分担 2 では、さらに血友病を含む HIV 感染者 1100 名のコホートを作成し、過去 15 年間の長期データベースから、予後解析を行った。累積 NADM 発生率は 10 年で 6.1%と見積もられた。一般人口と比較し HIV 感染者で高リスクの癌は、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, $p < 0.001$)。一般人口と比較した HIV 感染者の標準化死亡比 SMR は 10.1 と有意に高値であり、予後が改善してきているとはいえ、未だ一般人口と同等レベルではないことが判明した。一方、NADM のリスク因子は、年齢増加、喫煙、血液製剤感染、薬物使用、HBV 感染と判明し、CD4、HIV ウイルス量、並存疾患は有意なリスク因子ではなかった。癌発見時に半数の患者が進行癌であり、癌診断時の年齢中央値は 57 歳と若年で、半数が 40 歳台であった。リスク因子を有する癌ハイリスクグループには、積極的なスクリーニング検査を実施する必要があると考えられた。

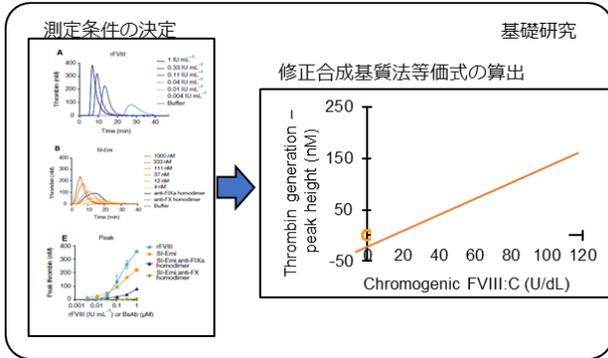
HIV感染者	1,100
Non-AIDS defining cancer (NADC)	61 (6.1%)
消化器癌	31(3.1%)
大腸癌	12
胃癌	11
肝臓癌	9
肺癌	8
ホジキン病	4
肛門管癌、口腔内癌	3
食道癌	3
膵癌、胆管癌、膀胱癌	2
皮膚癌、前立腺癌、甲状腺癌、乳癌	1

分担 3 では、2019 年度までにのべ 4 例が登録された。2020 年度の新規登録はないが、新型コロナウイルス感染症拡大の影響で、長距離の移動が制限されている可能性もあると考えている。引き続き既治療例の経過観察を紹介元の医療機関と連携し行っている。いずれの症例もグレード 3 以上の非血液有害事象はなく、出血傾向のある血友病感染者に対しても安全に実施できている。また、現在までのところ局所再発もみられていない。



分担4では、自身が作成したVpr-ELISAにより、血友病HIV患者と一般のHIV患者のVpr濃度を評価した。血友病HIV感染者末梢血中のVprは、リクルート済の55例中19例(34.5%)で陽性を認めた。これは血友病以外のHIV感染者691例中の陽性率約40%と同等であった。このVpr測定系は末梢血中のフリーのVprを検出しているのみで、HIV感染者の一部に認められる抗Vpr抗体が結合したVprは検出できていない可能性が考えられる。そこで、新たに、抗Vpr抗体を測定可能なELISA系を構築して、血友病以外のHIV感染者60例を測定したところ、23例(38.3%)で陽性が確認された。今後は、血中Vpr濃度の測定と同時に抗Vpr抗体も測定を行うことで、癌陽性者と血中Vprの関連性を検討していきたい。

分担5では、現在は基礎検討としてトロンビン生成試験をリファレンスとした合成基質法によるエミシズマブの凝固能想定のための等価式を算出している。今後、この数式を確立して臨床応用を行う。



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。今回既に2例の悪性腫瘍を検出しているが、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。

血友病/HIV/HCV重感染患者における肝臓癌は進行が速く、予後不良の可能性が高い。また、観血的処置による出血合併症のリスクが高いため、より侵襲の少ない非観血的処置による治療方法の確立が期待される。これらの課題に対し、新たな低侵襲の治療方法として、重粒子線による肝細胞癌治療の安全性及び有効性の確認を行っているが、先進医療としても実施されているものである。

Vprは、患者血中にフリーの形で存在し、非感染細胞内に輸送され、1) DNA二重鎖切断、2) レトロとランスポゾンの活性化や、3) 染色体分離異常といった様々な作用を示す。これらは、癌化のリスク要因として考えられることから、HIV感染者で認められる高い癌化率の誘因の一つになっている可能性が考えられる。

1. 2018年に承認されたエミシズマブは皮下注射型VIII因子類似作用を持つ抗体医薬であり、高齢化した患者において需要が高まっている。しかし、エミシズマブ使用下では従来の凝固検査(APTT)が著しく短縮することから、凝固モニタリングが不可能となる。悪性腫瘍に対する手術時や破たん出血時には、緊急的なFVIII製剤の追加投与が必要となるが、現時点で凝固モニタリングは不可能である。現在、抗エミシズマブ抗体を用いることで、インヒビター測定等の一部の検査は可能となっているが、時間と手間がかかり実用的ではない。エミシズマブ投与時の生体内の凝固機能(エミシズマブ+第VIII因子)を把握できない。そこでトロンビン生成試験をその代用として用い、近似する等価条件の探索を行っているが、ほぼ確立できそうである。これにより、エミシズマブ使用時の観血的手技においても安全に製剤補充が可能となることが期待される。

E. 結論

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は、コロナによる中断はあったが、順調に経過している。

F. 健康危険情報

なし

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, Galsanjamts 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.
- (研究分担者：永田尚義)
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/ciaa820
- (研究分担者：大野達也)
1. 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.
 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.
 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.
- (研究分担者：石坂幸人)
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.

2021 May;121(5):603-615. doi:
10.1055/s-0040-1721385. Epub 2020 Nov 30.
PMID: 33254277

2. Makoto Inada, Masahiro Ishikane, Mari Terada, Akihiro Matsunaga, Kenji Maeda, Kiyoto Tsuchiya, Kenji Miura, Yu Sairenji, Noriko Kinoshita, Mugen Ujiie, Satoshi Kutsuna, Yukihito Ishizaka, Hiroaki Mitsuya, Norio Ohmagari. Asymptomatic COVID-19 re-infection in a Japanese male by elevated half-maximal inhibitory concentration (IC₅₀) of neutralizing antibodies. *Journal of Infection and Chemotherap*, in press.
3. Kutsuna S, Asai Y, Matsunaga A, Kinoshita N, Terada M, Miyazato Y, Nakamoto T, Suzuki T, Saito S, Endo M, Kanda K, Maeda K, Takasaki J, Hojo M, Ishizaka Y, Norio Ohmagari N. Factors associated with anti-SARS-CoV-2 IgG antibody production in patients convalescing from COVID-19. *J. Infect. Phram.* In press.
4. 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.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)
なし

(研究分担者 : 木内 英)

1. Chikasawa Y, 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. Shinozawa K, 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
3. Tamura A, Shinozawa K, et al. 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.
4. 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.*