

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策政策研究事業）
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、重粒子線による肝臓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。

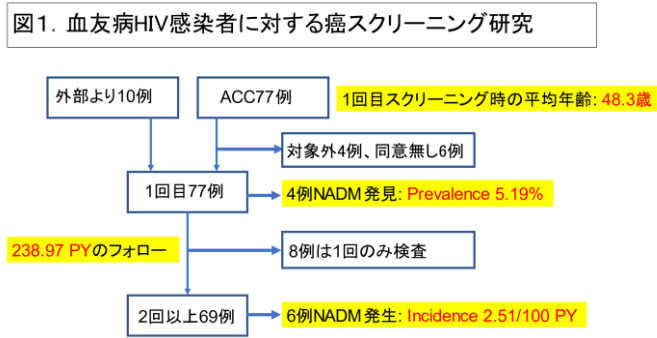
（倫理面への配慮）

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（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 が見付き、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。



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NADC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。Grade2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、Grade3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。

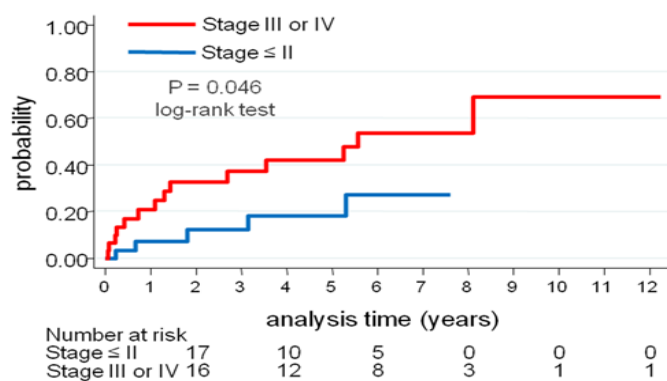
分担5では、合成基質法、凝固波形検査、トロンビン生成試験(TGA)のいずれもエミシズマブ血中濃度とVIII因子等価活性が線形関係にあることが示され、エミシズマブは患者特性やニーズに合わせて調整可能であることが示された。エミシズマブ定常状態(340nM)におけるVIII因子等価活性は、合成基質法で29.3%、TGAで14.7%であり、合成基質法を1/2することでTGAに近似できることが確認された。また、エミシズマブにVIII因子を追加投与した場合、合成基質法、凝固波形、TGAいずれでもVIII因子追加量が増えるほど相加効果が失われることが判明した。

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

研究開発代表者

岡 慎一

1. **Oka S**, Ogata M, Takano M, et al, 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. **Oka S**, Ikeda K, Takano M, et al. 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)
3. Orkin C, **Oka S**, Philibert P, et al. 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.

研究開発分担者

永田 尚義

- 1) **Nagata N**, Niikura R, Ishii N, Kaise M, 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*. 2021; 36: 1738-1743.
- 2) **Nagata N**, Kobayashi K, Yamauchi A, et al. Identifying Bleeding Etiologies by Endoscopy Affected Outcomes in 10,342 Cases With Hematochezia: CODE BLUE-J Study. *Am J Gastroenterol*. 2021 Nov 1;116(11):2222-2234.

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 carbon ion radiotherapy for hepatocellular carcinoma in caudate lobe. *Hepatol Res*. 2021 Mar;51(3):303-312.

- 2) 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 14;15(1):195.

石坂 幸人

1. Teratake Y, Kimura Y, **Ishizaka Y**. Role of karyopherin nuclear transport receptors in nuclear transport by nuclear trafficking peptide. *Exp. Cell Res*. (2021); 409:112893.
2. Ueno M., Matsunaga A., Teratake Y., **Ishizaka Y**. Retrotransposition and senescence in mouse heart tissue induced by viral protein R of human immunodeficiency virus 1. *Exp Mol Pathol*. 114:104433, 2020.

木内 英

- 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.
- 2) **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 ;16(4):e0250828.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし