厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策政策研究事業）
分担研究報告書

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<0.001）。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、一般人口よりもより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)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
４）永田尚義, 岡慎一, 渡辺恒二, 西島健, 潟永博之, 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, 潟永 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 Page 51-62.2020.
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　なし