

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策政策研究事業）
総合分担研究報告書

血友病HIV感染者に対する癌スクリーニング法の確立に関する研究

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

研究要旨

先行研究での3年間で2回の癌スクリーニングに加え、今回更に2回のスクリーニングを追加した。その結果、第1回目スクリーニング時の平均年齢48.3歳の77名の238.97PYのフォローによる最終結果で、エイズに関連しない悪性腫瘍（NADM）の prevalence が5.19%, incidence が2.51/100PYとなった。これらの結果から、全国の血友病 HIV 感染者に対する癌スクリーニングを推奨したい。

A. 研究目的

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。一方で、疑陽性も12例あり、特異度に問題も残った。また、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。そこで今回は、全国施設への均霑化も視野に広げ、より感度、特異度の高い方法の確立を目指して研究を実施することとなった。

B. 研究方法

以下の1-4の検査結果から incidence を算出する前向き縦断研究である。1年以上の間隔を置いて2回実施する。

1. 甲状腺から前立腺をカバーする胸腹部造影CT検査
2. 上部消化管内視鏡検査
3. 便潜血検査（免疫法/2日法）
4. 腫瘍マーカー（AFP, CEA, PSA）

本研究で実施するCT検査日より遡って6か月以内に、一般診療の中で上部消化管内視鏡検査が行われている場合には、その検査所見を本研究のデータとして使用する。

血友病 HIV 感染者における癌の incidence の算出には、先行研究で実施した癌スクリーニングのデータも利用する。また、複数の癌の発生も考えられるため、先行研究にて癌の見つかった患者、癌

治療中の患者も排除しない。なお、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。

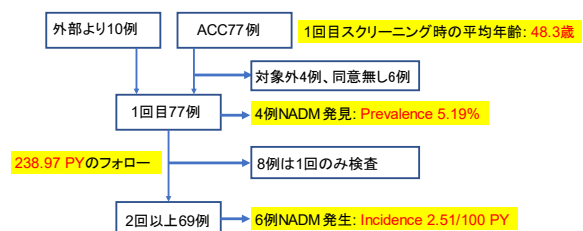
（倫理面への配慮）

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（分担1/2：NCGM-G-003311）

C. 研究結果

今回の2期目の癌スクリーニング研究（UMIN CTR ID：000038231）では、外部の病院からも受診希望者が10名あり、最終的に77名に対し癌スクリーニングを行った。それら結果をまとめて図1に示す。

図1. 血友病HIV感染者に対する癌スクリーニング研究



全体を通じ5年間で10例のNADMが発見されたことになるが、8例は、今回の癌スクリーニングによるものであった。第1回目スクリーニング時の平均年齢48.3歳の77名の238.97PYのフォローによる最終結果で、エイズに関連しない悪性腫瘍(NADM)のprevalenceが5.19%, incidenceが2.51/100PYとなった。これらの具体的な結果を表1に示す。

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 甲状腺乳癌	手術・治癒				
2 甲状腺癌	手術		再発・手術	治癒	
3 甲状腺乳癌(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 膵膵癌*				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

D. 考察

前回の癌スクリーニングでは、FDG-PETの偽陽性が多く問題であったが、今回の胸腹部造影CTは、偽陽性が少なく、全国どこでも実施可能であり、癌スクリーニングの柱となる。今回発見された10例中、経過観察1例、治療中2例、死亡1例であったが、6例は外科的手術により治癒しており、癌スクリーニングの重要性を示した。全国の血友病HIV感染者は、現在約700名であり、今回の数字から計算すると、全国にまだ発見されていないNADMが約36例、今後1年間に新たに発生するNADMが約18名と推定される。この結果は、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示唆するものである。これで、今回の癌スクリーニング研究は終了するが、今回の結果から、癌スクリーニングの指針を作成し、全国の血友病HIV感染者に対する癌スクリーニングを推奨したい。

E. 結論

血友病HIV感染者に対する癌スクリーニングを実施し、その重要性を確認できた。胸腹部造影CT、胃カメラ、便潜血による癌スクリーニングは有効であった。腫瘍マーカーは、むしろ治療効果判定として有効であった。

F. 研究発表

1. Murakoshi H, Kuse N, Akahoshi T, Yu Z, Chikata T, Borghan M, Gatanaga H, Oka S, Sakai K, and Takiguchi M. Broad recognition of circulating HIV-1 by HIV-1-specific CTLs with strong ability to

suppress HIV-1 replication. *J Virol* 93 (1). pii: e01480-18, 2019.

- Ishida Y, Hayashida T, Sugiyama M, Tsuchiya K, Kikuchi Y, Mizokami M, Oka S, and Gatanaga H. Full-genome analysis of hepatitis C virus in Japanese and non-Japanese patients coinfecting with HIV-1 in Tokyo. *JAIDS* 80 (3): 350-357, 2019.
- Komatsu K, Kinai E, Sakamoto M, Taniguchi T, Nakao A, Sakata T, Iizuka A, Koyama T, Ogata T, Inui A, and Oka S. Various associations of aging and long-term HIV infection with different neurocognitive functions: Detailed analysis of a Japanese nationwide multicenter study. *J NeuroVirol* doi: 10.1007/s13365-018-0704-7, 2019.
- Zou C, Murakoshi H, Kuse N, Akahoshi T, Chikata T, Gatanaga H, Oka S, Hanke T, Takiguchi M. Effective Suppression of HIV-1 Replication by Cytotoxic T Lymphocytes Specific for Pol Epitopes in Conserved Mosaic Vaccine Immunogens. *J Virol* 93 (7): e02142-18, 2019.
- Sun HY, Uemura H, Wong NS, Chan DPC, Wong BCK, Lin PH, Su LH, Hung CC, Oka S, Chang SY, and Lee SS. Molecular epidemiology of acute HCV infection in HIV-positive patients from Hong Kong, Taipei, Tokyo. *Liver Int* 19 (1): 65, 2019.
- 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* doi: 10.1089/AID.2019.0016, 2019.
- Kulkarni S, Lied A, Kulkarni V, Rucevic M, Martin MP, Walker-Sperling V, Anderson SK, Ewy R, Singh S, Nguyen H, McLaren PJ, Viard M, Naranbhai V, Zou C, Lin Z, Gatanaga H, Oka S, Takiguchi M, Thio CL, Margolick J, Kirk GD, Goedert JJ, Hoots WK, Deeks SG, Haas DW, Michael N, Walker B, Gall SL, Chawdhury F, Yu XG, Carrington M. CCR5AS lncRNA variation differentially regulates CCR5, influencing HIV disease outcome. *Nat Immunol* 20(7) :824-834, 2019.
- Shiojiri D, Kinai E, Teruya K, Kikuchi Y, Oka S. Combination of Clindamycin and Azithromycin as Alternative Treatment for Toxoplasma gondii Encephalitis. *Emerg Infect Dis* 25(4):841-843, 2019.
- Chikata T, Paes W, Akahoshi T, Partridge T, Murakoshi H, Gatanaga H, Ternette N, Oka S, Borrow P, Takiguchi M. Identification of Immunodominant HIV-1 Epitopes Presented by

- HLA-C*12:02, a Protective Allele, Using an Immunopeptidomics Approach. *J Virol* 93(17). pii: e00634-19, 2019.
10. Paes W, Leonov P, Partridge T, Chikata T, Murakoshi H, Frangou A, Brackenridge S, Nicastrì A, Smith AG, Learn I, Li Y, Parker R, Oka S, Pellegrino P, Williams I, Haynes BF, McMichael AJ, Shaw GM, Hahn BH, Takiguchi M, Ternette N, and Borrow P. Contribution of proteasome-catalyzed peptide cis-splicing to viral targeting by CD8+ T cells in HIV-1 infection. *PNAS* <https://doi.org/10.1073/pnas.1911622116>, 2019.
 11. 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* 1(1):49-54, 2019.
 12. Mizushima D, Takano M, Uemura H, Yanagawa Y, Aoki T, Watanabe K, Gatanaga H, Kikuchi Y, Oka S. High prevalence and incidence of rectal Chlamydia infection among men who have sex with men in Japan. *PLoS One* 14(12): e0220072. doi: 10.1371/journal.pone.0220072, 2019.
 13. Matsumoto S, Nguyen HDT, Nguyen DT, Van Tran G, Tanuma J, Mizushima D, Van Nguyen K, Oka S. The patient voice: a survey of worries and anxieties during health system transition in HIV services in Vietnam. *BMC Int Health Hum Rights* 20(1):1. doi: 10.1186/s12914-019-0221-7, 2020.
 14. Yanagawa Y, Nagashima M, Gatanaga H, Kikuchi Y, Oka S, Yokoyama K, Shinkai T, Sadamasu K, Watanabe K. Seroprevalence of *Entamoeba histolytica* at a voluntary counselling and testing centre in Tokyo: a cross-sectional study. *BMJ Open* 10(2):e031605. doi: 10.1136/bmjopen-2019-031605, 2020.
 15. Orkin C, Arasteh K, Górgolas Hernández-Mora M, 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* 382(12):1124-1135. doi: 10.1056/NEJMoa1909512, 2020.
 16. Ishida Y, Hayashida T, Sugiyama M, Uemura H, Tsuchiya K, Kikuchi Y, Mizokami M, Oka S, Gatanaga H. Full-genome analysis of hepatitis C virus in HIV-coinfected hemophiliac Japanese patients. *Hepatol Res* doi: 10.1111/hepr.13498, 2020.
 17. 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. *PLoS One* 15(3):e0230292. doi: 10.1371/journal.pone.0230292, 2020.
 18. Oka S, Ikeda K, Takano M, Ogane M, Tanuma J, Tsukada K, and Gatanaga H. 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)
 19. Mizushima D, Dung NTH, Dung NT, Matsumoto S, Tanuma J, Gatanaga H, Trung NV, Kinh NV, Oka S. Dyslipidemia and cardiovascular disease in Vietnamese people with HIV on antiretroviral therapy. *Global Health & Medicine* 2 (1); 39-43, 2020.
 20. 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.
 21. 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.
 22. 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.
 23. 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.
 24. 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.

25. 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)
26. 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.

G. 知的財産権の出願・登録状況
なし