

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], $p < 0.01$ ）。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せ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. [Nagata N, Ishii N, Manabe N, Tomizawa K, Urita Y, Funabiki T, Fujimori S, Kaise M. Guidelines for Colonic Diverticular Bleeding and Colonic Diverticulitis. Japan Gastroenterological Association. Digestion. 2019;99 Suppl 1:1-26. doi: 10.1159/000495282. Epub 2019.](#)
2. [Aoki T, Nagata N, Yamada A, Shimbo T, Matsushita Y, Shimomura A, Kobayashi S,](#)

- Moriyasu S, Niikura R, Sakurai T, Hirata Y, Akiyama J, Uemura N, Koike K. Next endoscopic approach for acute lower gastrointestinal bleeding without an identified source on colonoscopy: upper or capsule endoscopy? *Endosc Int Open* 7(3):E337-E346, 2019.
3. Nagata N, Tohya M, Fukuda S, Suda W, Nishijima S, Takeuchi F, Ohsugi M, Tsujimoto T, Nakamura T, Shimomura A, Yanagisawa N, Hisada Y, Watanabe K, Imbe K, Akiyama J, Mizokami M, Miyoshi-Akiyama T, Uemura N, Hattori M. Effects of bowel preparation on the human gut microbiome and metabolome. *Sci Rep* 9(1):4042, 2019.
 4. Akiyama J, Hosaka H, Kuribayashi S, Moriyasu S, Hisada Y, Okubo H, Watanabe K, Imbe K, Nagata N, Kojima Y, Yokoi C, Uemura N, Shimoyama Y, Kawamura O, Yamada M, Kusano M. Efficacy of Vonoprazan, a Novel Potassium-Competitive Acid Blocker, in Patients with Proton Pump Inhibitor-Refractory Acid Reflux. *Digestion* 1-10. doi: 10.1159/000497775, 2019.
 5. Aoki T, Nagata N, Watanabe K, Niikura R, Yamada A, Koike K, Uemura N, Itoi T, Kawai T. Role of early capsule endoscopy for acute GI bleeding. *Gastrointest Endosc.* 90(4):701-70, 2019.
 6. Niikura R, Nagata N, Yamada A, Honda T, Hasatani K, Ishii N, Shiratori Y, Doyama H, Nishida T, Sumiyoshi T, Fujita T, Kiyotoki S, Yada T, Yamamoto K, Shinozaki T, Takata M, Mikami T, Mabe K, Hara K, Fujishiro M, Koike K. Efficacy and Safety of Early vs Elective Colonoscopy for Acute Lower Gastrointestinal Bleeding. *Gastroenterology* pii: S0016-5085(19)41343-7. doi: 10.1053/j.gastro.2019.09.010, 2019.
 7. Kaise M, Nagata N, Ishii N, Ohmori J, Goto O, Iwakiri K. Epidemiology of colonic diverticula and recent advances in the management of colonic diverticular bleeding. *Dig Endosc* doi: 10.1111/den.13547, 2019.
 8. 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.
 9. Nagata N, Tohya M, Takeuchi F, Suda W, Nishijima S, Ohsugi M, Ueki K, Tsujimoto T, Nakamura T, Kawai T, Miyoshi-Akiyama T, Uemura N, Hattori M. Effects of storage temperature, storage time, and Cary-Blair transport medium on the stability of the gut microbiota. *Drug Discov Ther* doi: 10.5582/ddt.2019.01071, 2019.
 10. 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.
 11. Watanabe K, Nagata N, Yanagisawa N, Shimbo T, Okubo H, Imbe K, Yokoi C, Yanase M, Kimura A, Akiyama J, Uemura N. Effect of antiplatelet agent number, types, and pre-endoscopic management on post-polypectomy bleeding: validation of endoscopy guidelines. *Surg Endosc* doi: 10.1007/s00464-020-07402-0, 2020.
 12. 永田尚義, 岡慎一, 渡辺恒二, 西島健, 湯永博之, 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 卷増刊号, 31-50, 2019.
 13. Nagata N, Niikura R, Ishii N, 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.* 2020 Dec 8. doi: 10.1111/jgh.15370. Online ahead of print.
 14. Tonozuka R, Itoi T, Nagata N, Kojima H, Sofuni A, Tsuchiya T, Ishii K, Tanaka R, Nagakawa Y, Mukai S. Deep learning analysis for the detection of pancreatic cancer on endosonographic images: a pilot study. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2021 Jan;28(1):95-104. doi: 10.1002/jhbp.825. Epub 2020 Oct 15.
 15. Okubo H, Akiyama J, Kobayakawa M, Kawazoe M, Mishima S, Takasaki Y, Nagata N, Shimada T, Yokoi C, Komori S, Kimura K, Hisada Y, Iwata E, Watanabe K, Yanagisawa N, Shiroma S, Shimomura A, Okahara K, Cho H, Uemura N. Vonoprazan-based triple therapy is effective for Helicobacter pylori eradication irrespective of clarithromycin susceptibility. *J Gastroenterol.* 2020 Nov;55(11):1054-1061. doi: 10.1007/s00535-020-01723-6. Epub 2020 Sep 15.
 16. Sugimoto M, Murata M, Mizuno H, Iwata E, Nagata N, Itoi T, Kawai T. Endoscopic Reflux Esophagitis and Reflux-Related Symptoms after Helicobacter pylori Eradication Therapy: Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2020 Sep 18;9(9):3007. doi: 10.3390/jcm9093007.
 17. Kiyotoki S, Nishikawa J, Nagata N, Niikura R, Doyama H, Imagawa A, Hasatani K, Hatta W, Sumiyoshi T, Nebiki H, Nagami Y, Nishida T,

- Kakushima N, Iguchi M, Tomida H, Inoue T, Kuribayashi S, Narasaka T, Hikichi T, Yada T, Ochiai Y, Furuhashi H, Yoshio T, Mori H, Yamauchi K, Kitamura K, Fujita T, Mabe K, Mikami T, Goto A, Akashi M, Hamamoto Y, Fujishiro M, Sakaida I. Exploration of the characteristics of chronotypes in upper gastrointestinal tract diseases: a multicenter study in Japan. *Chronobiol Int*. 2020 Oct 15:1-9. doi: 10.1080/07420528.2020.1830791. Online ahead of print.
18. Yamaguchi H, Sato H, Tsukahara K, Kagawa Y, Okamoto I, Shimizu A, **Nagata N**, Fukuzawa M, Sugimoto M, Kawai T, Itoi T. Co-treatment with endoscopic laryngopharyngeal surgery and endoscopic submucosal dissection. *Auris Nasus Larynx*. 2020 Oct 13:S0385-8146(20)30271-6. doi: 10.1016/j.anl.2020.10.003. Online ahead of print.
19. Yamamoto K, Itoi T, **Nagata N**, Sofuni A, Tsuchiya T, Ishii K, Tanaka R, Tonozuka R, Honjo M, Mukai S, Asai Y, Matsunami Y, Yamaguchi H, Matsubayashi J, Joyama E, Nagakawa Y. Novel method for evaluating the indication for endoscopic papillectomy in patients with ampullary adenocarcinoma. *Sci Rep*. 2021 Jan 12;11(1):600. doi: 10.1038/s41598-020-79836-4.
20. 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
21. Watanabe K, **Nagata N**, Yanagisawa N, Shimbo T, Okubo H, Imbe K, Yokoi C, Yanase M, Kimura A, Akiyama J, Uemura N. Effect of antiplatelet agent number, types, and pre-endoscopic management on post-polypectomy bleeding: validation of endoscopy guidelines. *Surg Endosc* doi: 10.1007/s00464-020-07402-0, 2020.
22. Yanagawa Y, **Nagata N**, et al. Clinical features and gut microbiome of asymptomatic *Entamoeba histolytica* infection. *Clin Infect Dis*. 2021;73:3163-3171.
- 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