

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、重粒子線による肝癌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、全国施設への均等化はできないため、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療したものの、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

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・前立腺を含んだ胸部腹部 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。

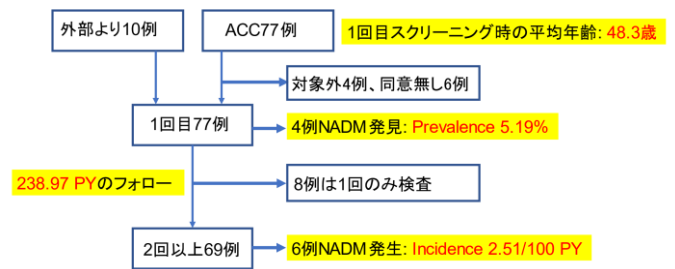
(倫理面への配慮)

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を行い、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、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 が見つかリ、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。

図 1. 血友病 HIV 感染者に対する癌スクリーニング研究



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 NADM 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。Grade 2 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、Grade 3 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。

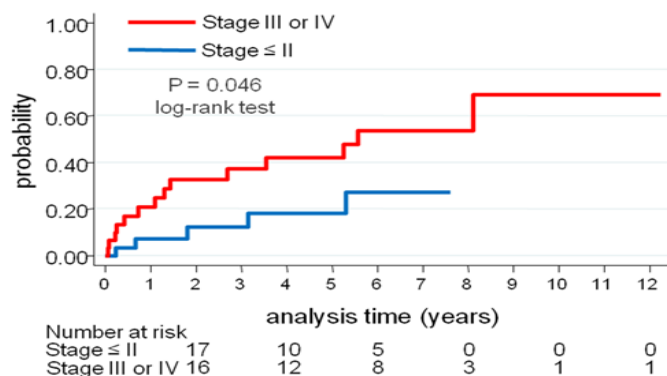
分担 5 では、合成基質法、凝固波形検査、トロンビン生成試験(TGA)のいずれもエミシズマブ血中濃度と VIII 因子等価活性が線形関係にあることが示され、エミシズマブは患者特性やニーズに合わせて調整可能であることが示された。エミシズマブ定常状態（340nM）における VIII 因子等価活性は、合成基質法で 29.3%、TGA で 14.7%であり、合成基質法を 1/2 することで TGA に近似できることが確認された。また、エミシズマブに VIII 因子を追加投与した場合、合成基質法、凝固波形、TGA いずれでも VIII 因子追加量が増えるほど相加効果が失われることが判明した。

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ることを示唆した。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

発表成果の刊行に関する一覧表のとおり