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

HIV感染血友病に対する悪性腫瘍スクリーニング法と非侵襲的治療法の確立のための研究

研究代表者　渡辺恒二
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・専門外来医長

研究要旨　血友病 HIV 患者に発症する非エイズ関連悪性腫瘍（NADM）の早期発見と非侵襲的治療法の研究と診療体制整備のための研究を行う。HIV 感染症、放射線治療、消化器内視鏡治療、抗癌剤治療の専門家による研究班を形成し、悪性腫瘍スクリーニング法と非侵襲的治療確立を目指す。

分担1：渡辺恒二・国立国際医療研究センター・医長
分担2：大野達也・群馬大学・教授
分担3：永田尚義・東京医科大学・准教授
分担4：下村昭彦・国立国際医療研究センター・医長

A. 研究目的

本研究班の目的は、『血友病HIV患者に発生する悪性腫瘍の早期発見、および、最適な治療法を提供すること』である。その目的を達成するためのデータを創出する。

HIVおよび血友病に対する治療の進歩により、血友病HIV感染者の予後は、劇的に改善された。一方で、患者の高齢化に伴う問題が表面化した。特に、非エイズ関連悪性腫瘍（NADM）が、血友病 HIV 感染者の大きな課題となっている。このような背景を受け、申請者らは、肝細胞癌を含む NADM に対するスクリーニング方法に関する先行研究を行ってきた。その結果、血友病HIV感染者の非エイズ関連悪性腫瘍（NADM）の有病率5.2 %、罹患率 2.2 / 100 人年と非常に高率であり、肝細胞癌だけでなく、多様な NADM を発症することが明らかとなった。すなわち、血友病HIV患者における悪性腫瘍の早期発見が重要であり、前研究班では、癌スクリーニング方法を確立してきた。新規研究班では、『NADM に対する最適な治療法の創出』に重点を置いた研究を実施するため、HIV治療、放射線治療、内視鏡治療、抗がん剤治療の専門家による研究班を形成する。以下の4項目について、分担者が研究を行い、全員が協力して課題解決に挑む。

B. 研究方法

分担1（渡辺）．血友病HIV感染者の癌スクリーニングと癌の早期発見に関する研究

先行研究で確立した血友病HIV患者に対する癌スクリーニングを実施する。対象は、国立国際医療研究センター・エイズ治療・研究開発センターに通院する血友病HIV患者　56名とする。1クールの検査で、甲状腺・前立腺を含んだ胸腹部造影CT、上部消化管内視鏡検査、便潜血、腫瘍マーカーの測定を行う。3年間に2クールの検査を行い、罹患率と年次推移を解析する。

分担2（大野）．肝細胞癌に対する重粒子線治療に関する研究

重粒子線治療は、群馬大学重粒子線医学センターに設置された医用重粒子加速器および照射装置を用いて、1日1回、1回15.0Gy(RBE)、合計4回、総線量60.0Gy(RBE)にて炭素イオン線照射を行う。また、門脈一次分枝、門脈本幹、消化管の少なくとも１つと主病変との距離が10mm以下の場合は、1回5.0Gy(RBE)、合計12回、総線量60.0Gy(RBE)の線量分割を用いることも許容する。3年間での予定登録症例数は6例とする。本研究は、継続研究であり、群馬大学倫理委員会にてH29年5月24日承認を得ている。本研究では、先行研究班で重粒子線治療を実施した症例の安全性・有効性の追跡を継続するとともに、当該研究で開発された新規非侵襲的癌治療法を標準化させるため、重粒子線治療専門施設へ、実施施設を拡大する。具体的には、九州医療センターおよび大阪医療センターのブロック拠点病院で、HIV および血友病に関する内科的管理を行い、群馬大学以外の重粒子線治療施設（九州国際重粒子線がんセンターおよび大阪重粒子線センターの2協力施設を予定）で、肝細胞癌に対する重粒子線治療を行い、安全性と有効性を検証する。

分担3（永田）．NADMに対する内視鏡治療に関する研究

先行研究において、我々は、HIV感染者では、胃癌や大腸癌などの消化管に発生する悪性腫瘍の頻度が高いことを、示してきた。非血友病患者においては、これらの悪性腫瘍に対する内視鏡検査による診断や内視鏡的粘膜切除術などの内視鏡的治療は一般的であるが、血友病患者での報告は極めて少ない。具体的には、癌の診断では内視鏡的生検法による病理診断が確定診断となるが、血友病患者は生検による出血リスクがあるものの、偶発症はどのくらいか、どのような方法が安全に行えるのか（術前の血液製剤は有効か）などの知見はない。内視鏡治療においても出血リスクや術後感染リスクがあるが、安全性のデータは皆無である。さらに、治療時間や治療後の再発や予後など治療効果に関するデータも皆無である。本研究では、血友病HIV患者に合併する消

化管悪性腫瘍に対する安全かつ有効な内視鏡的治療法の確立と標準化を目指す。研究期間3年間の具体的な目標は、血友病HIV患者の内視鏡的処置（生検、粘膜切除術切除、粘膜下層剥離術など）の安全性・有効性に関わるデータを構築し、さらに申請者らが構築してきた非血友病のHIV患者、非HIV患者とのデータを比較解析することで血友病患者の安全性・有効性の特徴を明らかにする。

分担4（下村）．NADM に対する化学療法と分子標的薬に関する研究

先行研究において、HIV感染者では NADM の頻度が高いことや、血友病HIV患者に対する癌スクリーニングにおいて、肝細胞癌以外の NADM が診断されている。しかし、これまでに NADM の予後や治療成績に関する国内からの報告は、極めて限られている。本研究では、血友病HIV患者に発生する NADM に対する最適な治療選択を創出するため、血友病を含むHIV患者の NADM の治療成績と予後を包括的に解析する。3年度目までにデータ解析を完了し、血友病HIV患者で NADM が診断された場合の非侵襲的治療の実施に必要なデータを供出する。

（倫理面への配慮）

全ての研究は、最新の倫理指針に従って、遂行される。各研究は、それぞれの分担研究者が所属する研究施設の倫理審査委員会の審査をうけ、承認された上で行われる。

C. 研究結果

分担1（渡辺）．2022年度は、3年間の研究体制を構築するため、プロトコル作成、倫理委員会の承認、および臨床研究登録を行った。同年9月には、倫理委員会での研究承認を得て、10月26日より被験者の登録を、開始した。2022年末現在、50名を研究登録し、順次検査を開始している。今後、本スクリーングにより、悪性腫瘍と診断された症例については、班員で協議し、治療方針を検討する予定である。また、前年度までの業績を元に、『血友病 HIV/HCV 感染者に対する癌スクリーニングの手引き』を作成し、エイズ治療・研究開発センター・救済医療室のホームページへ、QRコードと共に、公開し、全国の医療施設からアクセスできるようにした。

分担2（大野）．

今年度は、追加の協力研究機関である九州国際重粒子線がんセンターと大阪重粒子線センターにおいて、患者受け入れの準備を進めた。また、今年度に新たに2例が群馬大学にて重粒子線治療を受けた。いずれも、治療期間中の重篤な有害事象の発生はなく、予定の治療を完遂した。また照射部位の腫瘍制御も得られている。これまで重粒子線治療を実施した5症例と合わせて3年間の安全性・有効性の追跡を継続している。

分担3（永田）．2022年度は、国際医療センターにおける血友病患者の内視鏡データベースを構築した。具体的には、59例（血友病A 47例、B 12例）の血友病患者が181件の上部消化管内視鏡検査を受けた。内視鏡に伴う消化管出血偶発症は4例（2.2%）に認め、癌診断のための組織採取（生検）後の出血が2例、食道静脈瘤治療後が2例であった。出血は追加の内視鏡止血処置、血友病製剤の保存治療で止血可能であった。一方、34例（血友病A 23例、B 11例）の血友病患者が81件の下部消化管内視鏡検査をうけた。消化管出血偶発症は3例（3.7%）に認め、すべて前癌病変および早期大腸癌病変の切除に伴う遅発性の消化管出血であった。追加の内視鏡的止血処置、保存治療で止血可能であった。上部消化管、下部消化管内視鏡ともに、内視鏡検査に伴う重篤な偶発症（消化管穿孔、循環動態悪化、感染症など）は1例も認めなかった。

分担4（下村）．2011年から2022年までに国立国際医療研究センターで癌と診断されたHIV患者の臨床情報を収集した。237例が癌と診断され、225例が男性であった。102例(43.1%)がエイズ関連悪性腫瘍(ADM)と診断され、135例(56.9%)が非エイズ関連悪性腫瘍(NADM)であった。ADMで多かったがん種は非ホジキンリンパ腫(53.9%)、カポジ肉腫(43.1%)、子宮頚がん(3%)であり、NADMで多かったがん種は結腸直腸がん(14.1%)、肛門管がん(11.1%)であった。

D. 考察

分担1（渡辺）．当初の計画通り、血友病 HIV 感染者の癌スクリーニングのためのプロトコル作成・倫理委員会での承認を経て、被験者の登録を開始した。また、血友病 HIV 感染者の癌スクリーニングに関する手引書を作成し、研究班の結果を広く公開するに至った。

分担2（大野）．これまでに重粒子線治療を受けた症例では、治療に関連した重篤な有害事象は認められず、一定の安全性と有効性が確認されている。また群馬大学で確立された受入れ手順をとりまとめることも出来た。今年度、九州や大阪の重粒子線治療施設で患者受入れが可能となるように準備を進めているが、重粒子線治療施設とエイズ拠点病院の連携体制（地域間連携）、エイズ治療研究・開発センターや群馬大学との連携についても具体的な手順書化を検討している。放射線治療の単科で入院設備を有さないなど、群馬大学と異なる重粒子線治療施設の環境を考慮し、安全で有効な治療が実施出来る体制を目指している。

分担3（永田）．日本で初めて血友病患者の内視鏡処置に伴う偶発症データを明らかにした。重篤な偶発症（消化管穿孔、循環動態変動、感染症）は1例も認めず、すべて内視鏡処置に伴う消化管出血であった。出血症例の内訳は癌治療、前がん病変治療、その診断に伴うものがあったが、静脈瘤（食道静脈瘤や内痔核）処置後出血も見られた。血友病患者ではHCV、HBV、HIVとの混合感染による肝硬変を有する者が多くそれに伴う合併症と考えられた。また、下部消化管内視鏡は上部と比較し出血リスクが高いと判明し（世界初の知見）、内視鏡の際は十分な説明が必要であると判明した。

分担4（下村）．癌と診断されたHIV患者の60%近くがNADMであり、標準治療が適切に実施されているか、予後が非HIV患者と比較してどうかといった解析が需要と考えられる。また、HIVの管理状況に応じた個別の治療開発が重要と考えられる。

E. 結論

2022年度は、研究初年度であった。『血友病HIV患者に発生する悪性腫瘍の早期発見、および、最適な治療法を提供すること』を目標に、それぞれの分担研究者が、研究を順調にスタートさせている。初年度に構築した研究体制および承認されたプロトコルを元に、次年度以降、血友病 HIV 患者に発生する悪性腫瘍の診断と治療に資する研究成果を挙げていく予定である。

F. 健康危険情報

『血友病 HIV/HCV 感染者に対する癌スクリーニングの手引き』の公開

G. 研究発表
各分担研究報告を参照

H. 知的財産権の出願・登録状況 （予定を含む。）
１．特許取得
２．実用新案登録
３．その他
該当なし