

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

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：上村 悠（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 医療情報室長・救済医療室長）

研究要旨 血友病 HIV 感染者の癌スクリーニングとがんの早期発見に関する研究

血友病 HIV 感染者の非エイズ関連悪性腫瘍（NADM）の有病率、罹患率が非常に高率であることを前研究までに解明しており、本研究では引き続き、NADM の発症についてスクリーニング研究を継続し、その罹患率を調査する。また、長期 HIV 感染が発癌に与える影響を評価する目的で、登録被験者の潜伏 HIV 細胞を droplet digital PCR（ddPCR）で定量的に評価し、潜伏感染 HIV 量と血管障害、NADM 発症有無の相関を解析を行う。

共同研究者

松田幸樹（国立大学法人鹿児島大学 ヒトレトロウイルス学共同研究センター 抗ウイルス療法研究分野 准教授）

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。

B. 研究方法

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。

新たな取り組みとして、長期 HIV 感染が発癌に与える影響を評価する目的で、登録被験者の潜伏 HIV 細胞を droplet digital PCR（ddPCR）で定量的に評価し、潜伏感染 HIV 量と血管障害、NADM 発症有無の相関を解析する

（倫理面への配慮）

本研究は、ヘルシンキ宣言の精神に基づき、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」に従って実施される。本研究に関係する全ての研究者は、上記の倫理基準を遵守する責務を負う。倫理審査は、主任研究者の施設で倫理審査を受け、研究が承認された後、協力研究機関でも厳正なる倫理委員会審査を受け、当該施設の検体取扱い規約に従う。

C. 研究結果

初年度（2022 年度）前半に研究準備を行い、同年 10 月より被験者の登録を開始した。2025 年 3 月末までに、累積 86 名を研究登録し、スクリーニング検査と発癌率の検証を行った。本研究期間では 1 回目の検査を 68 名、2 回目の検査を 62 名に施行した。本研究期間中に新規 NADM として基底細胞癌 1 例、膝癌 1 例、肝内胆管癌 1 例の 3 例を診断した。再発 NADM を肝細胞癌 2 例、精巣癌 1 例の計 3 例診断した。第一期から今回の第三期までに新規 NADM を 9 例診断しており、罹患率は 1.51/100 人年だった。再発例を含むと 17 例を診断しており、2.84/100 人年であった。これらの数値から、血友病 HIV 感染者が高頻度で NADM 発症することが示された。2022 年 8 月に『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、ホームページに公開し、QR コードで全国の医療施設からアクセス可能とした。今後、研究班で得られる最新のデータを元に、順次改訂予定である。

また、本研究に登録した血友病患者を対象に、潜伏 HIV 感染細胞の定量解析を実施した。69 名分の潜伏感染ウイルス量を測定した。この中から 44 例（血管障害有：22 例、無：22 例）について ddPCR によるプロウイルスの性状解析と病態との比較を行ったところ、特に 5' 欠損型の HIV リザーバー細胞との関連が示唆されるデータを得た。悪性腫瘍についても解析を進めたところ、5' 欠損型の HIV リザーバー細胞との関連が示されたものの、血管障害とは異なるプロウイルス領域を持つ欠損型 HIV リザーバー細胞

が関与している可能性が示唆された。また、血管障害または悪性腫瘍のいずれかを有する患者群での解析においても 5' 欠損型の HIV リザーバー細胞との関連が示唆された。このような欠損型の HIV リザーバー細胞は感染性のあるウイルス粒子を産生する能力はないが、ウイルスタンパクを産生しうることが分かっており、産生されたウイルスタンパクが様々な炎症に関連した疾患に関与している可能性が考えられた。

血管障害及び悪性腫瘍とウイルスを産生可能なプロウイルス量との相関は無く、5' 欠損型の HIV プロウイルス量との正の相関が示された。一方で血中のウイルスタンパク量の解析では、血管障害と悪性腫瘍とで関連するウイルスタンパクが異なることが明らかとなった。いずれも慢性炎症と密接に関わる疾患であるが、HIV 患者における発症メカニズムが異なることが示唆されたため、今後更なる解析を進める予定である。本研究により、従来あまり重要と考えられていなかった欠損型のプロウイルス量が、HIV 長期感染者における慢性炎症を起因とする様々な疾患に関連していることが明らかとなった。今年度中の論文化を進めている。

D. 考察

当初の計画通り、プロトコル作成・倫理委員会での承認を経て、血友病 HIV 感染者に対して癌スクリーニングを施行した。血友病 HIV 感染者の癌罹患率が高いことが引き続き明らかになった。第一期から第三期研究までに新規と再発例を含め診断された 17 例の癌腫のうち 5 例 (29%) は肝細胞癌であり、HIV 感染症血友病患者において特に肝細胞癌の診断は重要である。

慢性炎症と悪性腫瘍発症の関連は、既知の事実であることから、今後は、潜伏感染ウイルスが慢性炎症を誘導する機序に関して解析を進め、HIV 感染者に高頻度にかかる血管障害や癌を、潜伏感染ウイルスー慢性炎症の側面から考察し、ウイルス抑制効果の

得られた患者に対しても、潜伏感染ウイルス量を鑑みた治療薬の開発や治療法の選択を行うべきかなど、その必要性への議論が必要と考えられた。

E. 結論

研究は予定通り進行しており、社会的意義が大きく、学術的価値の高い研究成果を得た。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし。

2. 学会発表

- 1) 上村悠、共催シンポジウム 時代とともに変わりゆく HIV 感染合併血友病患者の問題点とその対策 第 38 回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2024 年 11 月。

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

該当なし。

2. 実用新案登録

該当なし。

3. その他

なし。