

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 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：上村悠・国立国際医療研究センター・室長
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（上村）．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（上村）．

合計86例の被験者登録を完了した。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、腭癌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。また、登録被験者の潜伏 HIV ウイルス細胞を droplet digital PCR (ddPCR) で定量的に評価し、潜伏感染ウイルス量と NADM 発症有無の相関を解析する研究を実施している。登録被験者から検体採取を完了し、潜伏感染ウイルス量測定を行った。

分担2（大野）．

これまでプロトコルにはのべ6名が登録された。令和6年度は新規登録がなかったため、これまでの登録症例の経過観察を継続した。治療に伴う早期のグレード3以上の非血液毒性や肝機能低下は認められず、全例で照射部位の病変は制御されていた。6例中4例で肝内他部位再発が認められなかった。また新たな晩期の非血液有害事象も認められなかった。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。

分担3（永田）． 世界で初めて、多数例の血友病患者（124例：血友病A 101例、B 23例）に対する内視鏡検査について、術前・術後の詳細な臨床データを調査した。検査前の血小板数が $10\text{万}/\mu\text{L}$ 以下であった患者は全体の20%を占めており、一般集団と比較して出血リスクが高い集団であることが示された。上部内視鏡検査は計580件（1人あたり平均4.7件）と高頻度で実施されており、癌精査のための生検（185件）および肝硬変に伴う食道静脈瘤の治療（61件）が大半を占めた。これは血友病患者に特有の合併疾患の存在を反映している。検査後の消化管出血の偶発症は0.5%であり（うち1例は生検後出血）、一般

集団とはほぼ同等の頻度であった。一方、下部内視鏡検査は97件（1人あたり平均1.9件）行われ、そのうち消化管出血の偶発症は4.1%と上部よりも高く、一般集団よりも高い傾向を示した。生検処置（45件）および前癌病変や早期癌病変に対する治療（45件）が多くを占め、下部では癌の精査・治療を目的とした高侵襲処置の割合が高かった。この処置の侵襲性の高さが、出血率の増加に関連していると考えられた。また、上部・下部いずれの検査においても、消化管穿孔、循環動態の悪化、感染症などの重篤な偶発症は一例も認められなかった。さらに、検査後に発生した消化管出血に対しては、すべて内視鏡的止血術および血友病製剤の補充によりコントロール可能であり、血管造影や外科的治療を要した症例はなかった。

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%）、子宮頸がん（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（上村）． 当初の計画通り、血友病 HIV 感染者の癌スクリーニングおよび潜伏感染ウイルスに関する解析を実施した。血友病HIV感染者においてNADMの高い有病率、罹患率を示した。

分担2（大野）． プロトコル治療を6名に対して行い、局所治療として安全であることが確認できた。また、大阪地区や九州地区における血友病/HIV/HCV共感染の肝細胞癌に対する重粒子線治療の広域ネットワークの体制を整備した。今後は、この体制を関係者に広報するとともに、本治療の有効性と安全性を多施設研究にて確認する予定である。

分担3（永田）． 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。下部消化管内視鏡は上部と比較し出血リスクが高く、内視鏡の際は十分な説明が必要であると判明した。今回、患者の背景疾患や内視鏡処置の内容を踏まえた、血友病患者に特化した内視鏡マネジメント案を新たに提唱することができた。

分担4（下村）． 癌と診断されたHIV患者の予後は、ADM、NADM で差異が無かったが、NADM で長期生存率が低い可能性が示唆された。また、NADM 患者に対する標準抗癌剤治療中に、新たな日和見感染発症は、サイトメガロウイルス網膜炎の1例のみで、当該症例は、NADM 診断時 CD4数 100 以下の状態であったことから、HIV 感染を有する患者であっても、抗HIV薬内服で免疫状態が安定していれば、標準抗癌剤治療は、安全に行えることが、明確となった。本結果を論文として公表した。

E. 結論

研究は各分担で予定通り進行し、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

『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

2. 実用新案登録
3. その他
該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）
1. 特許取得