

# 血友病HIV感染者に対する3つの推奨



岡 慎一

エイズ治療・研究開発センター(ACC)

国立研究開発法人国立国際医療研究センター(NCGM)

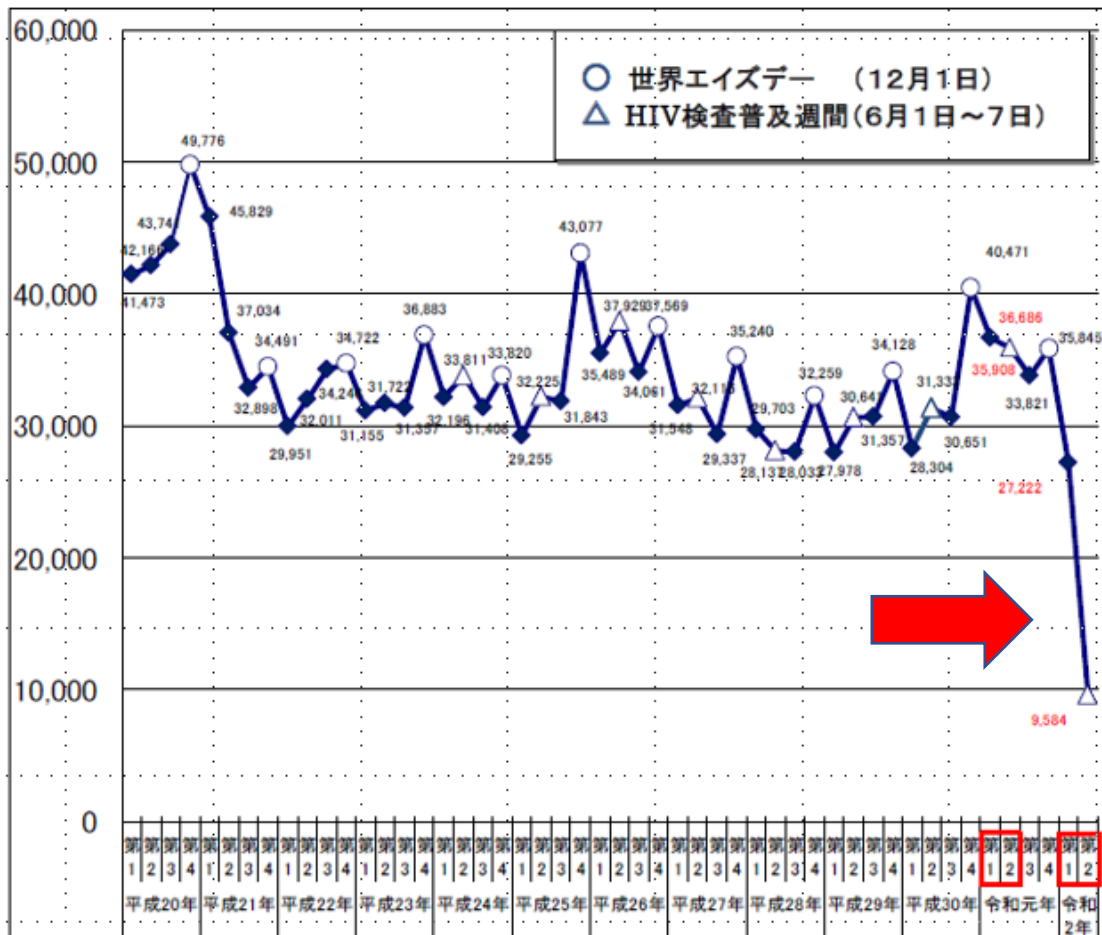
# 本日の内容

1. 新型コロナ以降の疫学
2. 癌スクリーニング(岡班:最終報告)
3. 循環器スクリーニング(岡班・廣井班:進行中)
4. 新型コロナワクチンについて(私見)

# AIDS動向委員会報告でも第2四半期の検査件数が、 前年同時期の1/4に激減

【検査】

(件)



・新型コロナがHIVに与えた影響で最も大きかったものはHIV検査

・2020年の検査件数は前年の半分以下

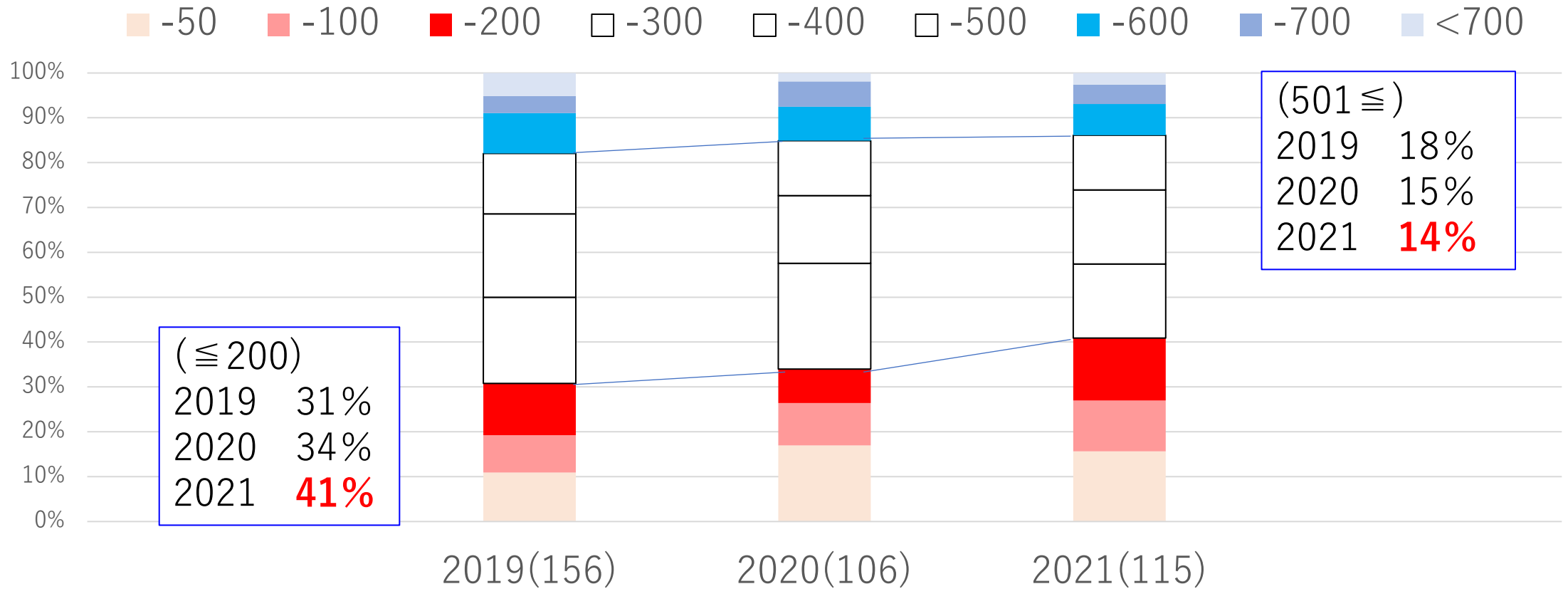
・2020年の新規感染者は1095人と減少

・おそらく数年以内にいきなりエイズの増加が危惧される(私見)

・保健所だけに依存しないHIV検査オプションを広げることが重要(私見)

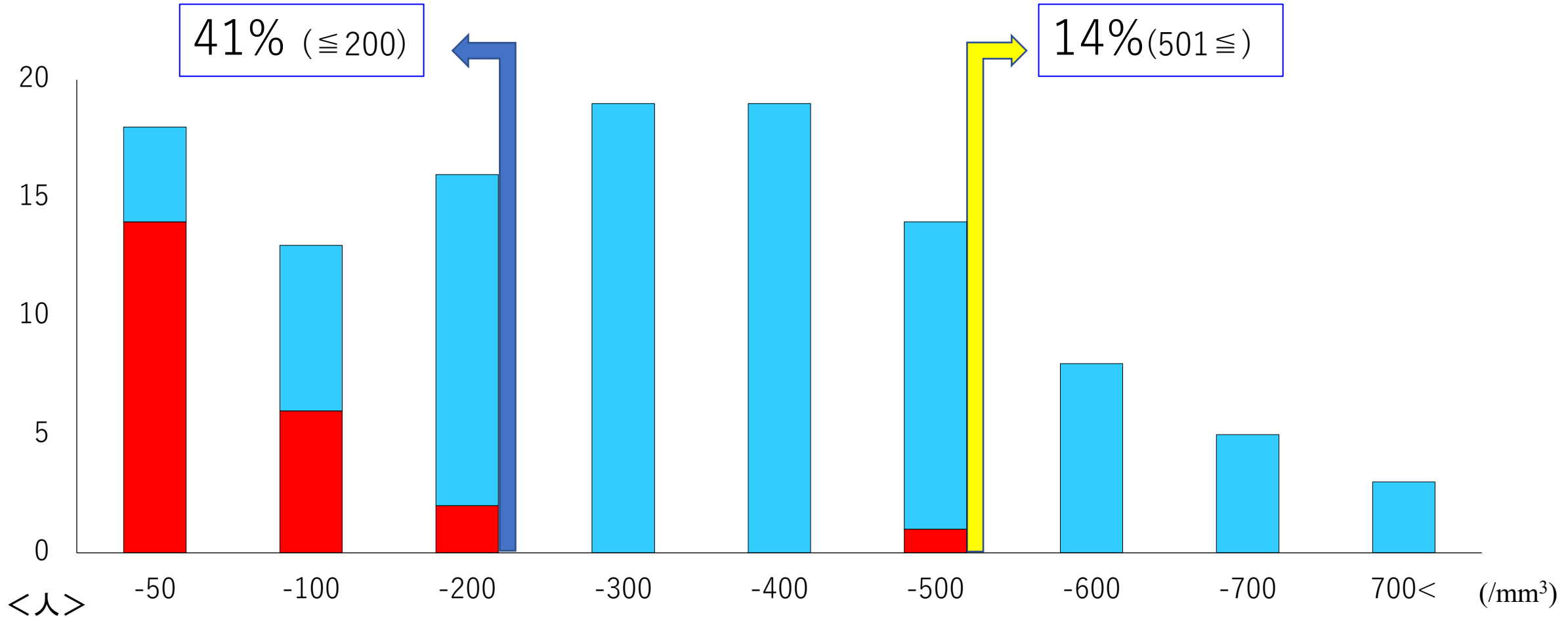
# 初診時未治療者：CD4陽性リンパ球数の年次別割合

- 検査が行われていない例、他院でART導入例を除外
- 正常値  $500 \leq$



# 2021年初診時未治療者のCD4リンパ球数

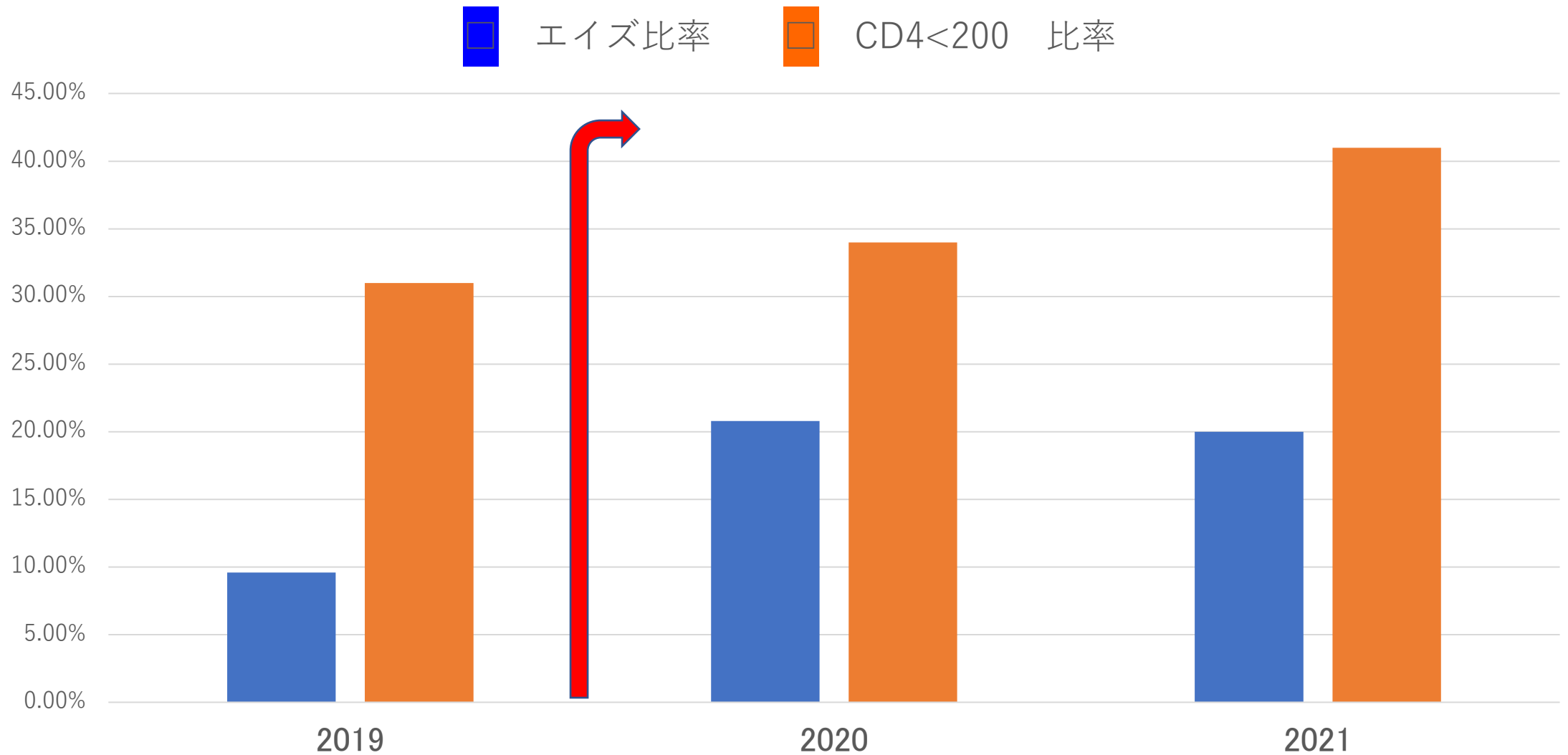
$n = 115^*$



\* 検査が行われていない例、他院でART導入例を除外

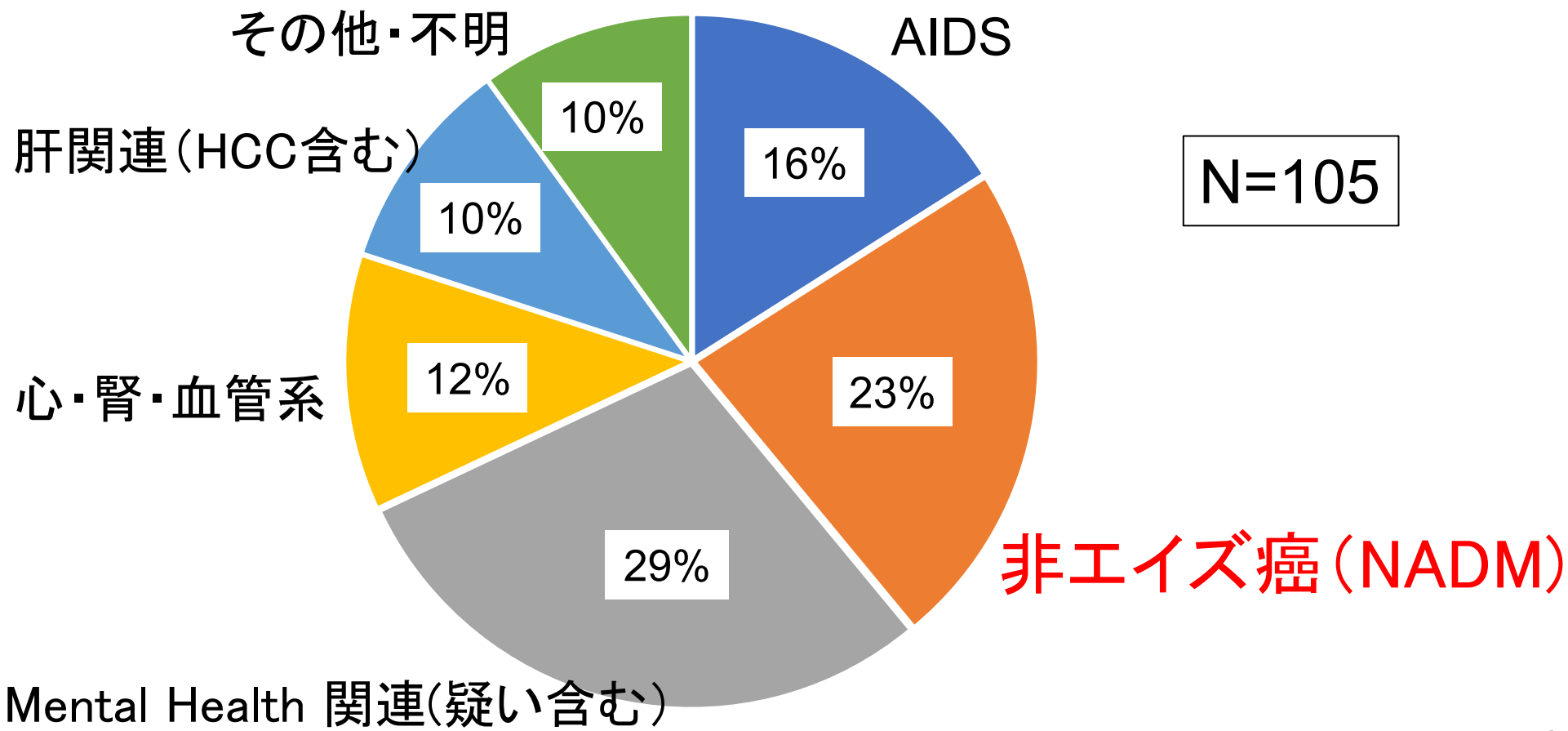
■ AIDS ■ 未発症

# 新型コロナ以降のエイズ比率とCD4<200比率の年次推移



# ACCに登録されたHIV感染者2014-2019年6年間の死亡原因

死亡原因は、NADM、心・腎・血管系やMental Health関連に移りつつある



## 過去20年間にHIV感染者に見られたNADMの種類

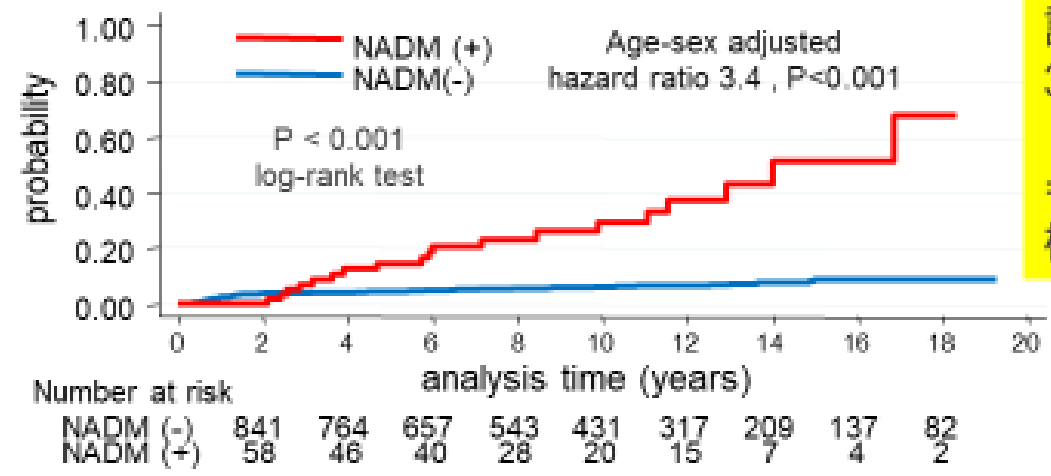
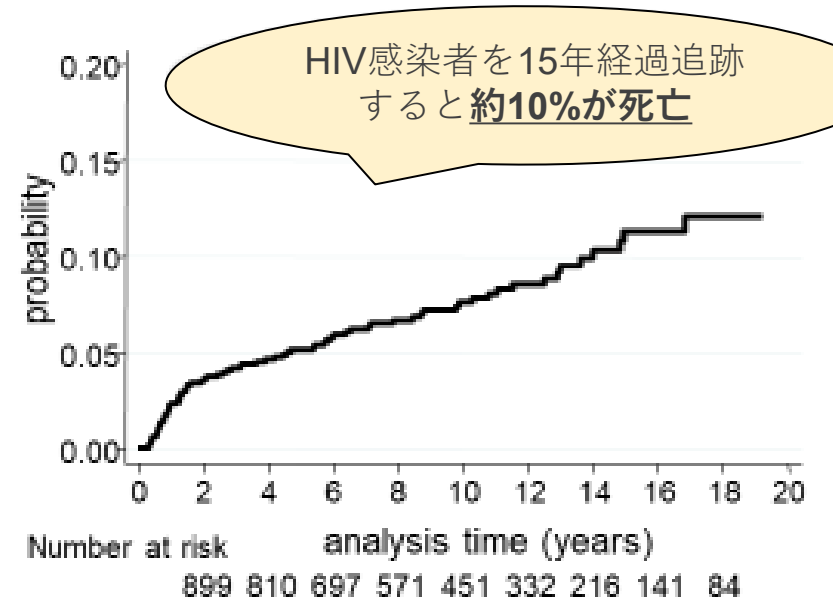
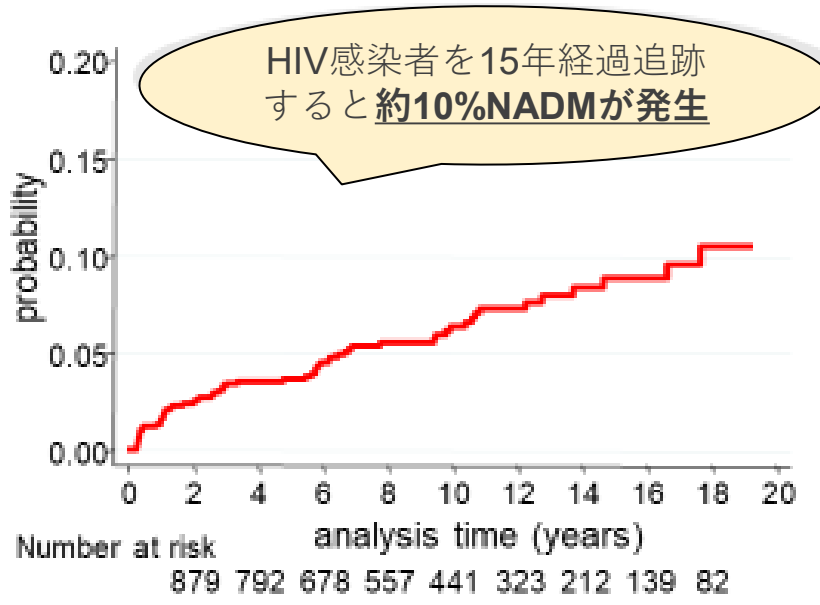
HIV感染者	1,001
Non-AIDS defining malignancy (NADM)	61 (6.1%)
消化器癌	35 (57.3%)
大腸癌	15
胃癌	11
食道癌	2
肝臓癌	9
肺癌	8
ホジキン病	4
膵癌、胆管癌、膀胱癌	4
皮膚癌、前立腺癌、甲状腺癌、乳癌	4
肛門管癌、口腔内癌	3

過去20年間(平均観察期間9年)、1001例のコホート追跡から、

NADMが61例に見られ、消化管癌、肝臓癌、肺癌が多かった。



# HIV感染者1001例、20年間のコホート解析



NADMを認めたHIV感染者者は、認めなかった感染者と比較し3.4倍死亡のリスクが高い

⇒早期に癌を発見するプログラム構築が必要

# 発症リスクから発癌リスクをスコア化

1点: 血友病患者、HBV感染  
 2点: 40-49歳、喫煙者、Injection drug use、  
 3点: 50-69歳  
 4点: 70歳以上

点数	実際のNADM数/ Non-NADM数	5年後のNADM発症率 (95% CI)	10年後のNADM発症率 (95% CI)	発症リスク Hazard ratio (95% CI)
0	2/ 222	0.9 (0.2-3.7)	0.9 (0.2-3.7)	1 (reference)
1	1/ 91	0	1.4 (0.2-9.7)	0.9 (0.08-10.2)
2	6/ 273	0.4 (0.1-2.8)	1.4 (0.4-4.4)	2.5 (0.5-12.3)
3	8/ 174	2.9 (1.2-6.9)	2.9 (1.2-6.9)	5.1 (1.1-23.9)
4	11/ 101	5.8 (2.7-12.5)	10.7 (5.5-20.4)	12.6 (2.8-56.7)
≥5	33/ 79	20.2 (13.5-29.7)	41.3 (29.7-55.3)	53.2 (12.7-222.5)
<b>Total</b>	61/ 940			P for trend <0.001
<b>C-statistics: 0.8 (95%CI, 0.8-0.9, P&lt;0.001)</b>				

# ACCで診断された血友病HIV/HCV感染者のNADM

No	疾患名	診断年	診断時年齢	転帰	備考
前期10年間 1997—2006					
1	肝がん	1999	50	死亡(1999)	
2	肝がん	1999	38	死亡(2000)	
3	肝がん	2001	58	死亡(2010)	
4	アポクリン腺がん	2005	33	死亡(2008)	
5	急性白血病	2006	34	死亡(2020)	生体肝移植後
後期10年間 2007—2016					
6	肝がん	2007	47	死亡(2010)	
7	S状結腸がん	2008	52	治癒	手術
8	肝がん	2009	45	死亡(2011)	
9	肝がん	2011	33	死亡(2012)	
10	精巣セミノーマ	2012	32	治癒	手術+照射
11	肝がん	2013	59	治癒	手術
12	食道がん	2014	49	死亡(2020)	手術+化学療法
13	肝がん	2015	65	治癒	RFA、3年後再発
14	腹膜がん	2016	61	治癒	手術+化学療法

1. 癌スクリーニング前20年間の血友病HIV/HCV感染者のNADM
2. DAA前であるためHCCが57%
3. 前期10年と後期10年を比較、後期は約2倍に増えている
4. 後期は56%が治癒している
5. 2016年4月に癌スクリーニングを計画
6. 2016年11月に癌スクリーニング開始

# 血友病HIV/HCV感染者に対する癌スクリーニング研究

厚労科研	倫理委員会	UMIN CTR ID
HIV感染症の合併症に関する研究 H28-エイズ-一般-002 (2016年度 - 2018年度)	2016年 NCGM-G-2065	UMIN 000024741
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 課題管理番号: 19HB1003 (2019年度 - 2021年度)	2019年 NCGM-G-3311	UMIN 000038231

# 癌スクリーニングの方法

	全身スクリーニング	上部消化管	下部消化管	腫瘍マーカー
第1期 2016-2018	FDG-PET <sup>*1</sup>	胃カメラ	便潜血2回 陽性の場合CSを 推奨	AFP, CEA, PSA CA19-9 <sup>*2</sup> DUPAN-2 <sup>*2</sup> CYFRA <sup>*2</sup>
第2期 2019-2021	胸腹部造影CT (甲状腺と前立腺を含む)	胃カメラ	便潜血2回 陽性の場合CSを 推奨	AFP, CEA, PSA

上記検査を各期に原則2回ずつ実施

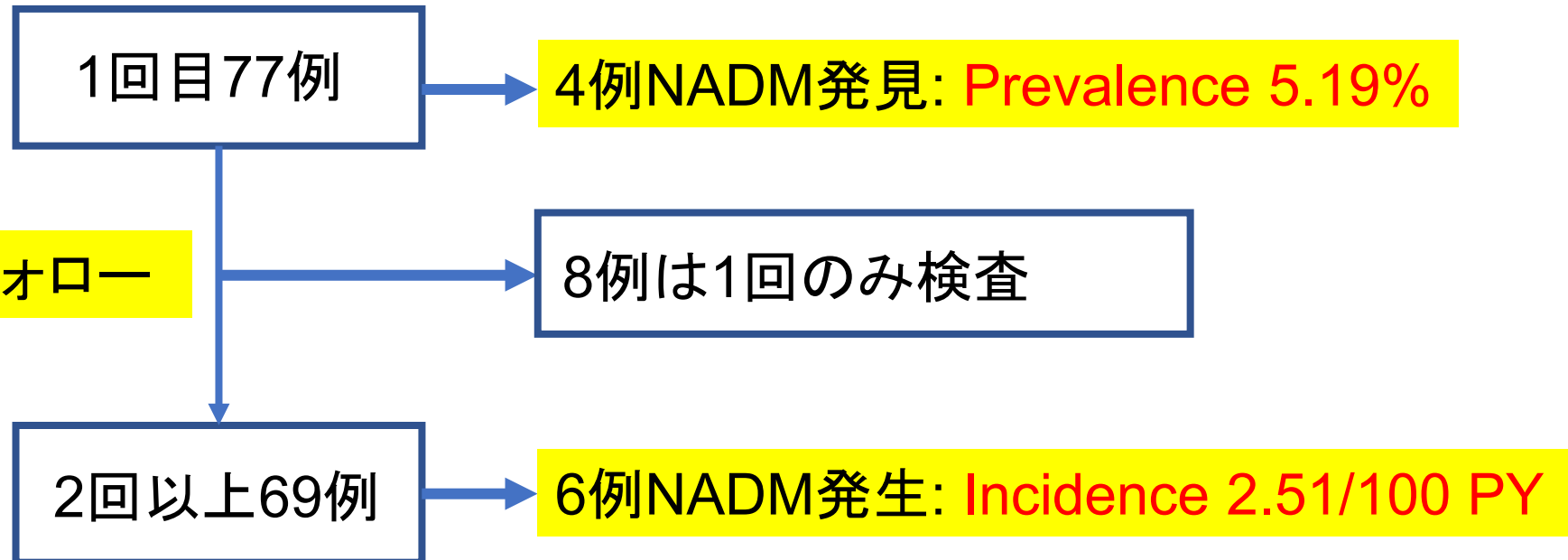
\*1 偽陽性が多く第2期では胸腹部造影CTに変更

\*2 偽陽性が多く第2期では削除

# 血友病HIV/HCV感染者に対する癌スクリーニング研究 最終結果

第2期に外部より8例追加。 少なくとも1回の検査を受けた人:77例  
多くは4回の検査を実施。 少なくとも2回以上の検査を受けた人:69例

1回目スクリーニング時の平均年齢: 48.3歳



# 癌スクリーニング期間中に発見されたNADM

	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・ <b>治癒</b>				
2	甲状腺濾胞癌	手術		再発・手術	<b>治癒</b>	
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・ <b>治癒</b>				
5	膵臓癌		手術	転移・再発	死亡	
6	肝臓癌		手術・ <b>治癒</b>			
7	肝臓癌				手術・ <b>治癒</b>	
8	頬粘膜癌				手術・転移	治療中
9	肝臓癌					治療・再発
10	精巣癌					手術・ <b>治癒</b>

# 癌スクリーニング研究のまとめ

1. 平均年齢50歳の血友病HIV/HCV感染者238.97PYのフォローで、
  - **NADMのincidenceは2.51/100PYと高く、**
  - **この集団への癌スクリーニングを強く推奨する。**
2. 5年間で77名から10例のNADMが発見された。
3. NADM10例中、経過観察中1例、治療中2例、死亡1例であったが、
  - **6例は外科的手術により治癒できた。**
4. 過去の癌も含めて考えると、スクリーニングは、
  - **胸腹造影CTと上部・下部消化管検査に絞ることができる。**
5. 腫瘍マーカーはスクリーニングより、
  - **治療後のフォローに有用である。**



# 血友病HIV感染者の癌スクリーニングを推奨

Global Health & Medicine. 2019; 1(1):49-54.

ORIGINAL ARTICLE

DOI: 10.35772/ghm.2019.01015

## Non-AIDS-defining malignancies in Japanese hemophiliacs with HIV-1 infection

Shinichi Oka<sup>1,\*</sup>, Mikiko Ogata<sup>1</sup>, Misao Takano<sup>1</sup>, Ryogo Minamimoto<sup>2</sup>, Masatoshi Hotta<sup>2</sup>, Tsuyoshi Tajima<sup>3</sup>, Naoyoshi Nagata<sup>4,5</sup>, Kuniyoshi Tsukada<sup>1</sup>, Katsuji Teruya<sup>1</sup>, Yoshimi Kikuchi<sup>1</sup>, Hiroyuki Gatanaga<sup>1</sup>, the Cancer Screening in Hemophiliac/HIV Patient Study Group

血友病全国調査より、2017年末で**718名**の血友病・HIV感染者が存在する。これより、現在**未診断の癌患者約40名と毎年20名の新規癌患者**がでていと予測される。

今回の研究結果から、他施設においても血友病HIV感染者の癌スクリーニング実施を強く推奨する。

# 血友病HIV/HCV感染者に推奨される癌スクリーニング

主検査	代替検査	頻度	
胸腹造影CT		2年に1回	甲状腺と前立腺を含む
造影不可の場合	甲状腺エコー	年1回	
	腹部エコー	年1回	
	胸部XP	年1回	
IPMNがある場合	MRCP	年1回	CA19-9の併用も
上部消化管内視鏡(胃カメラ)		2年に1回	
便潜血		年1回	2回連続実施
陽性の場合	CF	適宜	CFで異常なしの場合には5-10年後再検
腫瘍マーカー(CEA, AFP, PSA)		年1回	むしろ治療のフォローに有用

# 血友病 HIV/HCV 感染者に対する癌スクリーニングの手引き

(第一版:2022年8月)



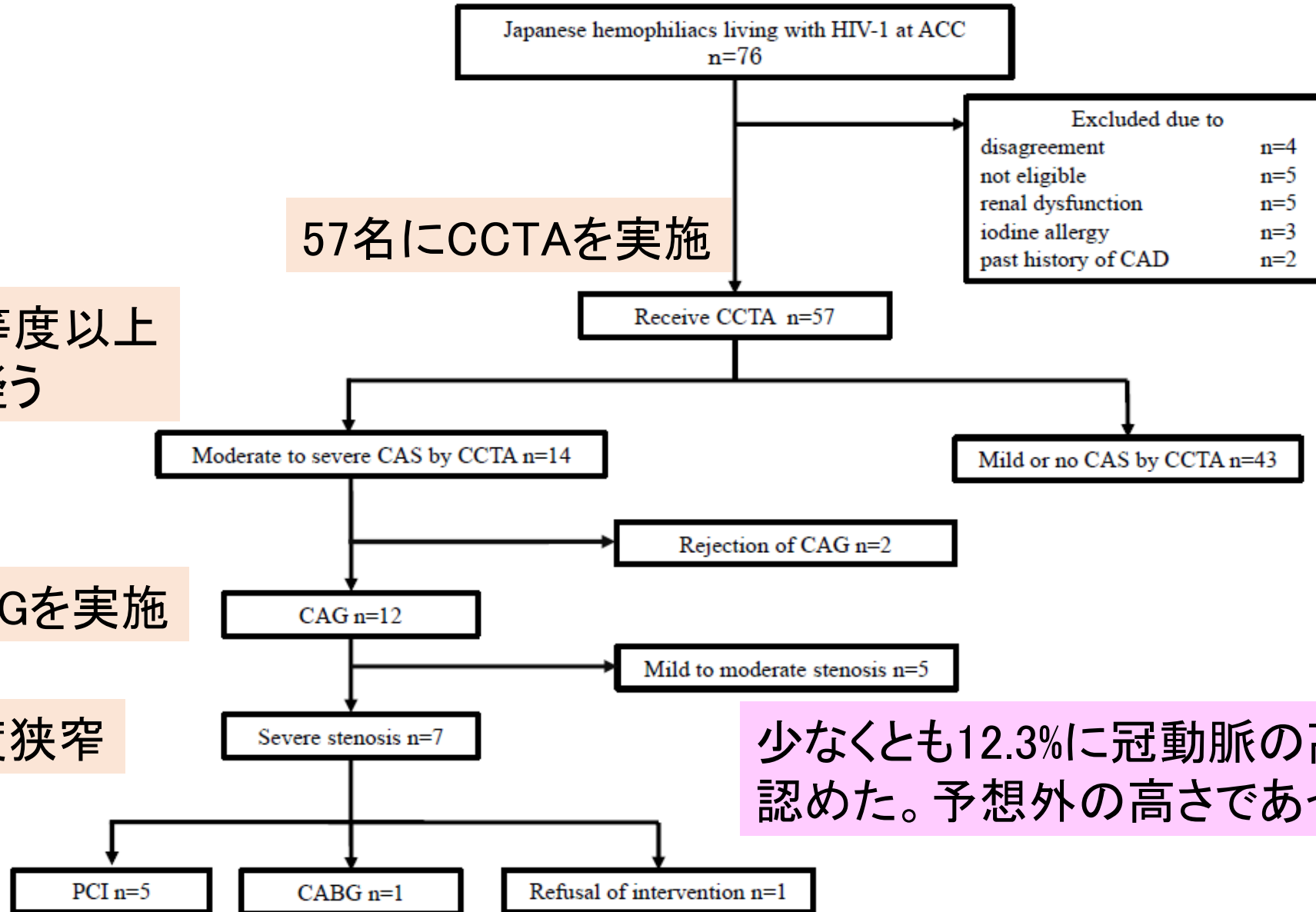
\* 本手引きに関する医療従事者の皆様からのご質問等は、救済医療室  
ウェブサイトに設定している入力フォームからお送り下さい。

<http://kyusai.acc.go.jp/formedics/document.html>

# 循環器スクリーニングの重要性

患者高齢化で最もマークすべき事 2

# 冠動脈スクリーニング研究のフロー図



57名にCCTAを実施

14名に中等度以上の狭窄を疑う

12名にCAGを実施

7名に高度狭窄

少なくとも12.3%に冠動脈の高度狭窄を認めたと。予想外の高さであった。

# 循環器スクリーニングの重要性は高い 日本では少ないと考えられていたが？

Global Health & Medicine. 2020; 2(6):367-373.

ORIGINAL ARTICLE

DOI: 10.35772/ghm.2020.01080

## Unexpected high prevalence of severe coronary artery stenosis in Japanese hemophiliacs living with HIV-1

Ran Nagai<sup>1</sup>, Shuji Kubota<sup>1</sup>, Mikiko Ogata<sup>2</sup>, Masaya Yamamoto<sup>1</sup>, Junko Tanuma<sup>2</sup>, Hiroyuki Gatanaga<sup>2</sup>, Hisao Hara<sup>1</sup>, Shinichi Oka<sup>2,\*</sup>, Yukio Hiroi<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Cardiology, National Center for Global Health and Medicine, Tokyo, Japan;

<sup>2</sup>AIDS Clinical Center, National Center for Global Health and Medicine, Tokyo, Japan.

12.5%に治療を要する高度冠動脈狭窄を認めた

# 虚血性心疾患スクリーニング

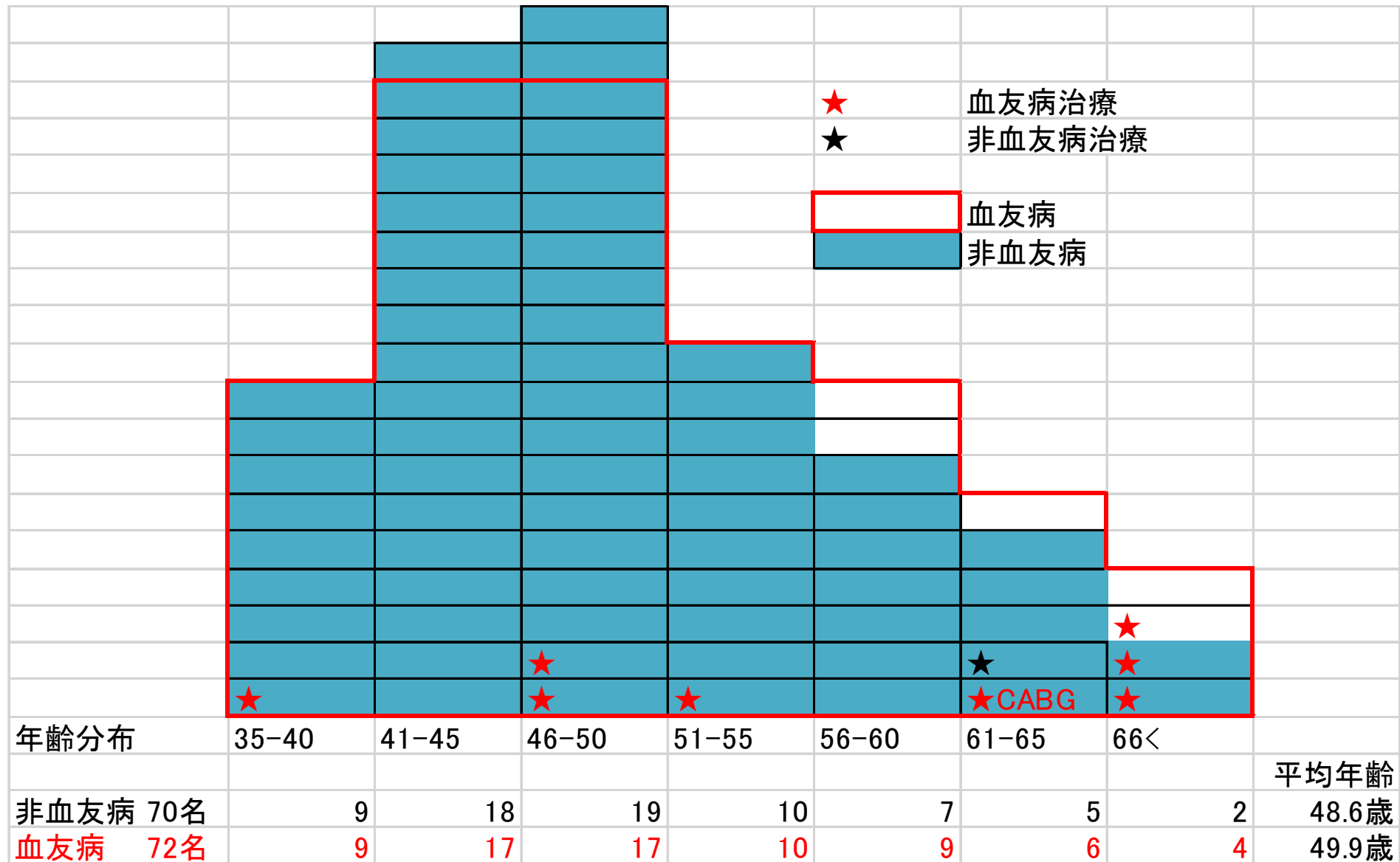
## 血友病HIV感染者に見られた冠動脈狭窄に関連する未知の因子の解明

(研究費番号21A1001 倫理委員会NCGM-3468)

研究ステップ	血友病	HIV	結果及び目標
1	+	+	<b>先行研究:</b> 12.5%に高度冠動脈狭窄を認めた。
2	-	+	<b>HIV感染者ではどうか?</b>
3	+	-	<b>将来の研究計画:</b> 血友病患者の多い施設との共同研究

ステップ2を実施

# 先行研究と年齢マッチのHIV感染者をランダムに選んで実施





## 治療を要した冠動脈疾患の頻度

	血友病群	非血友病群	
患者数 n	72	69	
要治療 n (%)	9 (12.5%)	1 (1.4%)	OR=9.7143,
PCI	7	1	P=0.0259, $\chi^2$ (Yates' correction)
CABG	1	0	
適応有り	1	0	
治療時平均年齢 歳 (range)	57.6 (36 – 72)	62	

血友病HIV感染者は、冠動脈疾患が有意に多い

## 血管内炎症マーカー

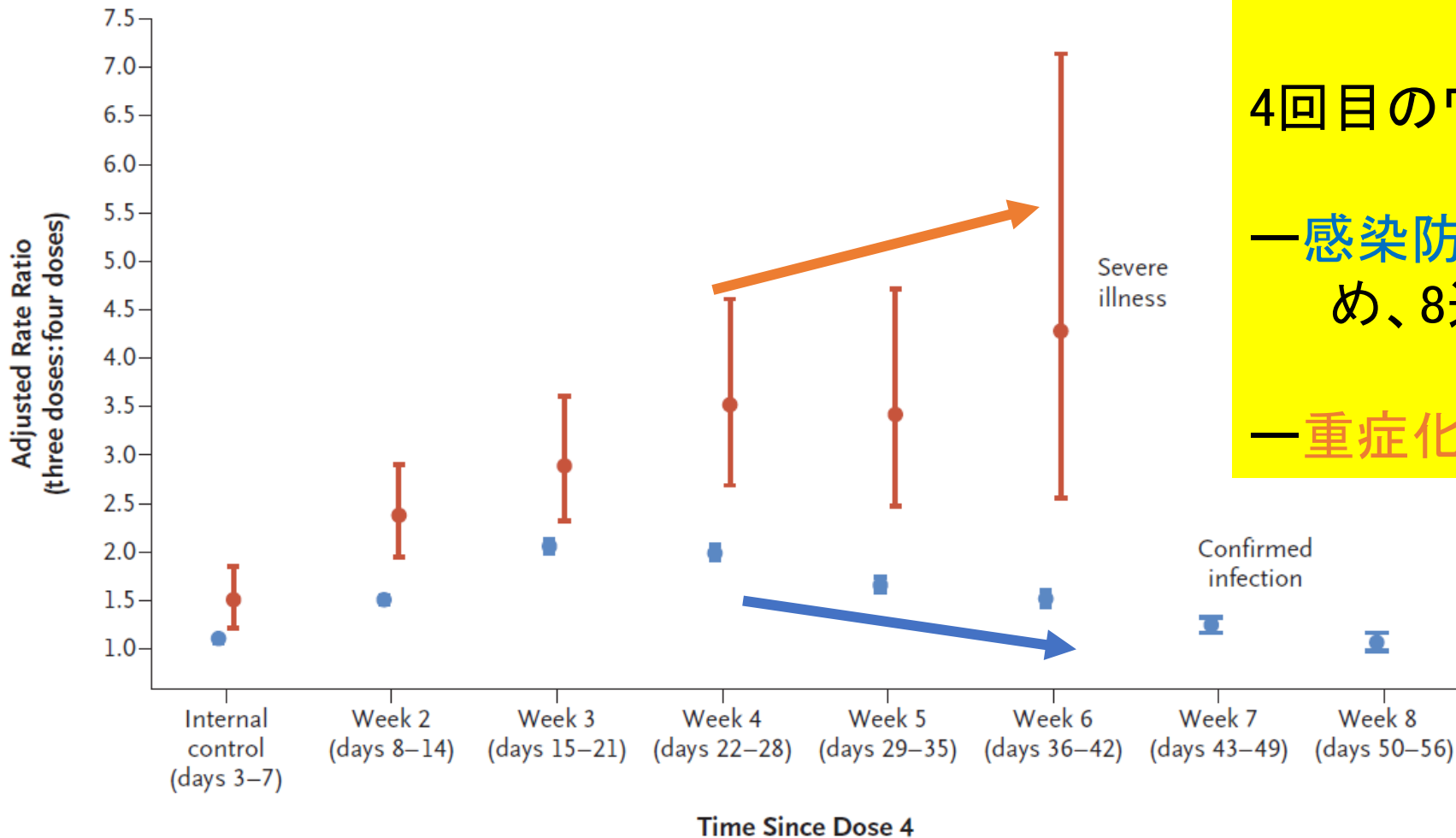
Blood markers	Hemophilia(n=64)		Non-Hemophilia(n=69)		P-value
	Mean	SD	Mean	SD	
Fibrinogen	244.40	55.46	255.1	58.71	0.30
D -dimer	15.6%		13.04%		n.s.
<b>BNP</b>	54.69%		26.09%		<b>P&lt;0.01</b>
hsCRP	0.11	0.15	0.11	0.13	0.84
Troponin I	46.88%		53.62%		n.s.
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	0.82	0.51	0.68	0.26	<b>0.0423</b>
<b>ICAM-1</b>	236.46	85.12	198.63	66.14	<b>0.0054</b>
<b>IL-6(log)</b>	0.24	0.42	0.06	0.35	<b>0.0089</b>

- 血管内炎症マーカーの上昇が見られる
- 頻回な製剤の血管内投与が関与していないか？

オミクロンは、病原性が低くワクチンの予防効果も低そうだが、  
血友病HIV感染者に対し、4回目のワクチン接種は必要か？

# Protection by a Fourth Dose of BNT162b2 against Omicron in Israel

NEJM; 05 April, 2022



オミクロン変異株に限って考えると

4回目のワクチン接種後

- 感染防御能は、4週間で低下を始め、8週でほぼなくなる
- 重症化阻止は、6週目以降も持続

# ARE COVID SURGES BECOMING MORE PREDICTABLE?

New Omicron relatives BA.4 and BA.5 offer hints about the future of SARS-CoV-2.

| Nature | Vol 605 | 12 May 2022

## 今後のワクチン接種の考え方

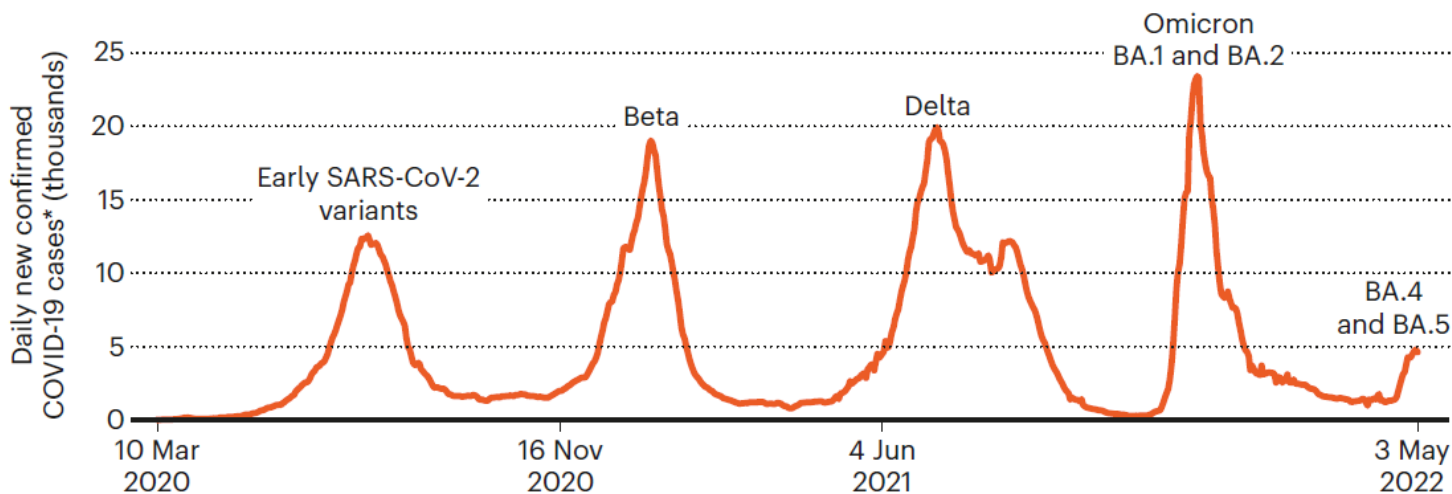
病原性の低いオミクロン株であれば、ワクチン追加接種は不要??

### 私見

南アでは免疫が低下する半年ごとに、更に免疫的に遠い変異株による流行が起こっていた。しかし、オミクロン変異株BA4/5はその例外。BA4/5の次にどの変異株が流行するかは不明。デルタ変異株など、病原性の強い変異株の流行に備え、4回目のワクチンを推奨。

## OMICRON'S NEW IDENTITIES

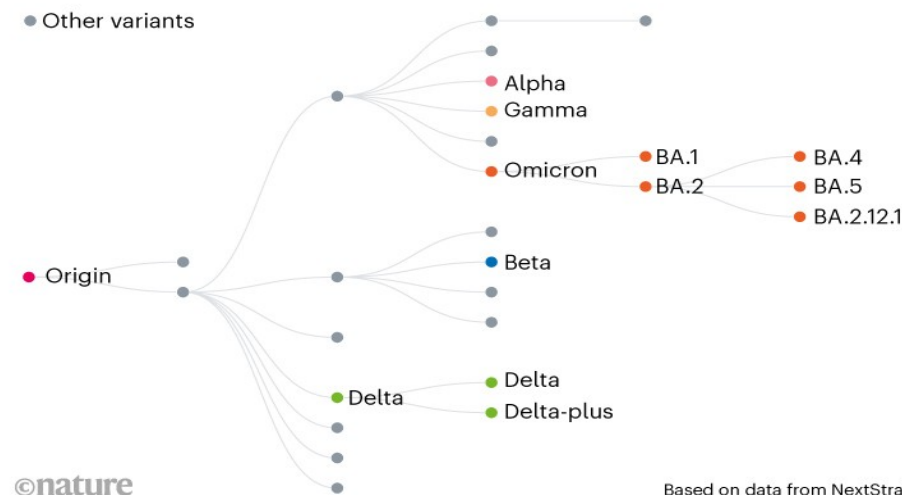
Cases of COVID-19 are rising again in South Africa, after the emergence of Omicron variants called BA.4 and BA.5.



BA.4 and BA.5 spread faster than previous Omicron variants and are accounting for a growing proportion of COVID-19 cases in South Africa.

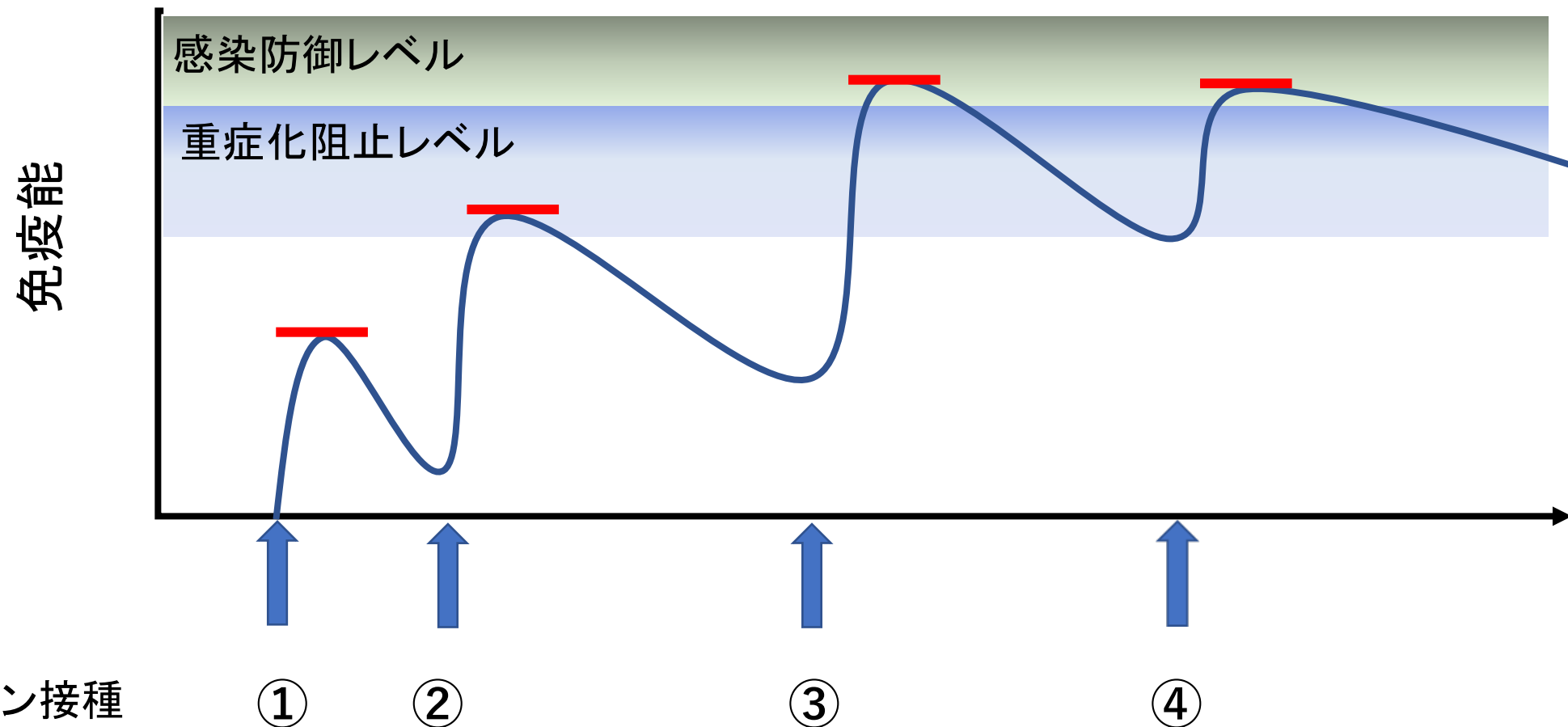
## PATHOGEN PROGRESSION

This diagram shows how the coronavirus SARS-CoV-2 has evolved to spawn several related variants. The latest are BA.4 and BA.5 along the Omicron lineage, which has dominated infections this year.



# オミクロンに対する4回目のワクチンのイメージ

3回目とピークはあまり変わらないが、免疫能の維持に期待  
血友病HIV感染者には、4回目を推奨



ワクチン接種

①

②

③

④

# まとめ

- 2020年以降進行したHIV感染者が増加している可能性あり
- 血友病HIV感染者に対する3つの推奨
  1. 癌スクリーニング
  2. 循環器スクリーニング
  3. 4回目の新型コロナワクチン接種