

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 14 日現在

機関番号：22701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24593162

研究課題名(和文) HIV感染者を対象とした口腔癌の早期発見と予防に関する研究

研究課題名(英文) Study on early detection and prevention of oral cancer for HIV infected people

研究代表者

筑丸 寛 (CHIKUMARU, Hiroshi)

横浜市立大学・医学部・助教

研究者番号：80217231

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：今後わが国で予測されるHIV感染者の悪性腫瘍の増加に対処するため、HIV感染者の早期発見と予防に関する研究を進めた。HIV感染者82例を対象とした口腔がんスクリーニングを実施し、口腔がん発症のリスクを検討した。対象は72例が男性、10例が女性、年齢の中央値は52歳だった。このうち40.2%に喫煙歴、14.6%に習慣的飲酒歴、30.5%に悪性腫瘍の家族歴が見られた。期間内に口腔癌は見られなかったが、口腔前癌病変が14.9%に見られた。これらの結果を非感染者のコントロールと比較したところ、HIV感染者は口腔前癌病変の発症率が有意に高く、その相対危険度は喫煙と同程度だった。

研究成果の概要(英文)：We have evaluated the risk of developing precancerous lesion of the oral cavity in HIV infected persons in Japan by a case control study. We have performed oral cancer screening in HIV infected persons. The screenings was performed on 82 HIV patients. The protocol is same to this in Oral Cancer Screening Project in Kanagawa prefecture (OCSPK). The content of data was extracted from these screenings, analyzed and compared with data from OCSPK. Ten patients were female sex, others were male, and the median age was 52 years old. Forty point two percent of patients had a smoking habit, 14.6% had an alcohol habit, 30.5% have a family cancer history. Although there was no patient complicated with oral cancer, 14.9% were diagnosed as having precancerous lesion. Although oral precancerous lesion was frequently seen in HIV patient, the relative risk is almost same to smoking. Therefore HIV patients should be encouraged oral cancer screening and cessation of smoking.

研究分野：口腔外科学

キーワード：口腔癌 スクリーニング HIV 前癌病変

1. 研究開始当初の背景

(1) HIV 感染者の悪性腫瘍の罹患状況

HIV (Human Immunodeficiency Virus) 感染症は ART (Anti-Retroviral Therapy) の導入によりコントロール可能な疾患となった。その結果、HIV 感染者の長期予後には AIDS 指標疾患以外の疾患が大きな影響を与えるようになってきている。特に悪性腫瘍の影響は大きいと考えられ、今後 HIV 感染者の主要な死因となっていくことが予想される。

HIV 感染症における悪性腫瘍は、ADM (AIDS-Defining Malignancies) と NADM (Non-AIDS-Defining Malignancies) に分類される。ADM にはカポジ肉腫、非ホジキンリンパ腫、浸潤性子宮頸癌、中枢神経原発悪性リンパ腫が、NADM には、肛門癌、ホジキンリンパ腫、原発性肺癌、肝細胞癌、精巣腫瘍、頭頸部癌などがそれぞれ含まれる。米国で行われた HIV 感染者とがん患者のデータベースを連結した大規模な後ろ向き研究では、HIV 感染者は非 HIV 感染者と比べた場合 ADM だけではなく NADM の罹患率が高く、NADM のひとつである口腔癌も罹患率が高いと報告されている。また、ART 導入前後の比較では、非ホジキンリンパ腫とカポジ肉腫の発生頻度は減少し NADM の割合が増加していると報告されている (Int. J. Cancer: 123, 187-194, 2008)。わが国においては、悪性腫瘍の罹患数は感染者数の増加にともなって ADM も NADM もともに増加しており、肝臓癌、肺癌、白血病は HIV 感染者で罹患率が高いと報告されている。口腔癌の罹患率は報告されていないが、舌癌症例が少なくないことが報告されている (日本エイズ学会雑誌: 12, 81-88, 2010)

以上より、今後わが国では今後 HIV 感染者の口腔癌の増加が予想される。

(2) HIV 感染者の悪性腫瘍の治療に関する問題点

以下の4点が問題点としてあげられる。

HIV 感染者の悪性腫瘍は非 HIV 感染者と比べて進行が早いことが指摘されている。

化学療法に関しては、化学療法による骨髄抑制が起こりやすいことや、抗腫瘍薬と抗 HIV 薬の相互作用なども問題となる。

放射線治療に伴う粘膜炎や皮膚炎も、HIV 感染者は非 HIV 感染者と比較して、治療の早期から出現し重篤化する。

感染対策に関する問題から外科的治療、特に拡大手術は非常に困難と考えられる。

これらの問題点、治療の困難性を考えると、HIV 感染者の悪性腫瘍の治療は非 HIV 感染者の治療以上に早期に発見し治療を開始することが必要で、早期発見の体制を確立することが急務であると考えた。

(3) 口腔がんスクリーニング

癌を早期に発見し早期治療に導く手段として、近年、がんスクリーニングが注目され胃癌、乳癌、子宮頸癌、肺がん、大腸癌などでは有効性が一般に認知されている。口腔癌に関して国際的には WHO や UICC、わが国では日本歯科医師会、日本歯科医学会などが中心となりその有効性の検討を行っている。

これらのがんスクリーニングは一般的にハイリスクグループに対して行った場合に有効性が高まるとされており、口腔がんスクリーニングでも飲酒や喫煙などのリスク行為の多いグループに対しての有効性が報告されている。HIV 感染者は口腔癌のハイリスクグループであると考えられるため口腔がんスクリーニングが有効であることが期待できる。

(4) 本研究の着想にいたった経緯

我々はこれまで HIV 感染者の歯周病予防を目的とした口腔管理について検討を行っており、HIV 感染者に対しては非 HIV 感染者以上に予防的治療が重要であることを指摘している。これらの検討の中で口腔癌についても同様な傾向があり、HIV 感染者は非 HIV 感染者以上に早期発見と予防が重要だと考え本研究を着想した。

2. 研究の目的

今後わが国で予測される HIV 感染者の悪性腫瘍の増加に対処するため、HIV 感染者の悪性腫瘍の早期発見と予防に関する知見およびそのための体制作りに関する知見を得ることを目的とした。

本研究では悪性腫瘍として口腔癌を取り上げ、実際に HIV 感染者を対象とした口腔がんスクリーニングを行い、口腔癌の罹患率、口腔の前癌病変、前癌状態の罹患率、口腔癌のリスク要因を検討した。また、HIV 感染者の口腔癌のスクリーニング体制を整備することも本研究の目的とした。

具体的には以下の3点を研究期間内に明らかにすることを目的とした。

HIV 感染者を対象として口腔がんスクリーニングを行い、わが国における HIV 感染者の口腔癌の罹患率、口腔の前癌病変、前癌状態の罹患率を算出し非 HIV 感染者の罹患率と比較しその発症リスクを明らかにすること。

対象者の HIV 感染の状態、他のウイルスの感染の状態、生活習慣などを検討し、多変量解析により HIV 感染者の口腔癌のリスク要因を明らかにすること。

HIV 感染者で口腔がんスクリーニングを受けたものと受けなかったものについてコホートを形成し、本研究の後に行う口腔がんスクリーニングの有効性の検討

に関する研究に備える。

以上によって、わが国における HIV 感染者の口腔癌の早期発見と予防に関する医療体制を構築する。

3. 研究の方法

(1) 概要

HIV 感染者を対象とした口腔がん検診を行う。

対象は、わが国の医療施設で HIV 感染症に関する管理を受けている HIV 感染者で、内科担当医による説明を受けて、口腔がんスクリーニングを受けることを希望したものである。スクリーニングは同じ施設の歯科・口腔外科で統一されたプロトコールに基づいて行う。スクリーニング結果から HIV 感染者の口腔癌、口腔の前癌病変、前癌状態の罹患率を算定し、口腔癌罹患のリスク要因を検討する。さらに、これら対象によってコホートを形成し長期経過を検討する。

(2) 初年度研究

対象：横浜市立大学附属病院で HIV 感染症の管理を受けている HIV 感染者。

方法：

準備

- a. 案内パンフレットの作成：口腔癌一般、HIV 感染者の癌治療の問題点、口腔がんスクリーニングの意義を記載した案内パンフレットを作成した。
- b. スクリーニングプロトコールの作成：スクリーニングの際のチェック項目を記載したプロトコールを作成した。プロトコールは神奈川県歯科医師会で実施している「神奈川県口腔がん検診」で用いている「口腔がん検診予診票」、「口腔がん検診用プロトコール」に準じて作成した。「口腔がん検診予診票」に関しては一部、HIV 感染に関する項目を追加した。
- c. 調査票の作成：CD4 陽性細胞数、HIV-RNA 量、感染経路、感染からの期間、治療の状況などの HIV 感染の状態、HBV、HCV、結核、梅毒など他の感染症の状態、喫煙、飲酒など生活習慣に関する調査票を作成した。

案内、説明と同意、登録

- a. 内科担当医から対象となる HIV 感染者に対して本研究の案内を行った。案内は案内パンフレットおよび口頭で行い、希望者がいた場合は口腔外科担当医へ連絡し受診させた。
- b. 連絡を受けた口腔外科担当医は本研究の趣旨、具体的内容について説明し同意を得た。同意が得られた時点で対象者リストに登録した。対象者リストに登録後に得られたデータはすべて匿名化して扱った。

口腔がんスクリーニング

- a. 対象者に「口腔がん検診予診票」の記載を依頼。
- b. 口腔外科担当医による口腔がんスクリーニングを実施した。スクリーニングは日本口腔外科学会認定専門医が行い「口腔がん検診用プロトコール」に沿って実施した。診査は基本的には視診で行ったが、必要な際には生体染色テスト、口腔内蛍光観察装置 (VELscope) を用いた診査を併用した。
- c. 口腔粘膜に異常が見られるときは対象者の同意を得て病理組織検査などを行い確定診断を得た。

スクリーニング結果、調査票の登録

- a. 各施設の口腔外科担当医は上記スクリーニングの結果をデータベースに登録した。
- b. 各施設の口腔外科担当医は対象者の HIV 感染の状態、他の感染症の状態などを診療録から抽出してプロトコールに転記した。プロトコールの記載は診療録の記載範囲で行いデータベースに登録した。
- c. 登録は結果をすべて匿名化した上で、セキュリティを強化した専用のコンピュータに構築したデータベース上に行った。

(3) 2 年目以降研究

集計、解析

- a. 上記で構築されたデータベースを用いて集計、解析を行った。集計から、前癌病変、前癌状態の罹患率を算出した。
- b. 口腔癌罹患のリスク要因の検討もこのデータベースを用いてロジスティック回帰分析によって行った。
- c. 集計、解析は統計ソフト SPSS ver.20 を用いて行った。

対象の追加、コホートの形成

2 年目以降研究では上記研究にさらに対象者を追加した。

また、データベースに登録された対象者をコホートとし 1 年に 1 回の follow up を行った。これにより、口腔癌および前癌病変、前癌状態の発現率、リスク要因についてさらに検討した。

4. 研究成果

研究期間中に 82 名の HIV 感染者に対し口腔癌スクリーニングを実施した。

(1) 対象

対象の HIV 感染者は男性 72 名、女性 10 名、年齢の中央値は 52 歳 (最高 77 歳、最低 24 歳) だった。

ART 療方は 78 名が導入済み、4 名が未導入で、ほとんどが導入済みだった。ウイルス量は 78 名が 100 copies/ml 以下、1 名が 1.6×10^3 、3 名が 3.0×10^5 copies/ml でほとんどがコントロールされており、CD4 陽性 T リンパ球数は平均 436 個/ μ l で多くが免疫能も維持されていた。

既往歴についてみると肝炎の既往が 16 名、

胃・十二指腸潰瘍の既往が8名と多くの者に見られた。それ以外では、皮膚疾患が3名、糖尿病が2名、腎疾患が2名、Crohn病、貧血、不整脈、白内障、帯状疱疹後神経痛、睡眠時無呼吸症候群、精神疾患が各1名にみられた。悪性腫瘍の既往は悪性リンパ腫、子宮頸癌が各1名にみられた。

最近10年以内の喫煙歴のあるものは33名(40.2%)、習慣的飲酒歴があるものは12名(14.6%)だった。

悪性腫瘍の家族歴についてみると、3親等以内の親族に悪性腫瘍の既往があるものは25名(30.5%)だった。家族歴で多くみられたのは胃癌の6名、肺癌の5名、肝臓癌の4名、大腸癌の4名だった。それ以外では子宮癌が2名、乳癌、咽頭癌、食道癌、膵臓癌、膀胱癌、甲状腺癌、舌癌、多発性骨髄腫、陰癌が各1名家族歴にみられた。

(2) コントロール

コントロールは同期間に同一のプロトコルで神奈川県歯科医師会が実施した神奈川県口腔がん検診の受診者935名とした。

コントロール群は241名が男性、694名が女性、平均年齢は64.1歳だった。喫煙歴、習慣的飲酒歴、悪性腫瘍の家族歴はそれぞれ5.6%、12.0%、46.1%に見られた。

(3) スクリーニング結果

研究期間内の検討ではHIV感染者に口腔癌は見られなかった。10例(14.9%)に口腔前癌病変が見られた。その内訳は白板症8例、紅板症1例、異型1例だった。

コントロール群でも口腔癌は見られず4.9%が口腔前癌病変と診断された。

(4) 統計解析

解析はHIV感染者82名、コントロール935名の合計1017名について多重ロジスティック解析を行った。独立変数として口腔前癌病変の有無、従属変数として性別、年齢階級、喫煙歴、飲酒歴、既往歴、家族歴、HIV感染の有無を選択し口腔前癌病変のリスク因子を検討した。

解析結果では喫煙歴とHIV感染の有無に有意差が見られた。喫煙歴の有るものは無いものと比較して口腔前癌病変の発症リスクが高かった(OR 2.836; 95% CI 1.225-6.426; $p = .015$)。また、HIV感染者はコントロールと比較して口腔前癌病変の発症リスクが高かった(OR 2.529; 95% CI 1.0906-5.932; $p = .031$)。

喫煙歴とHIV感染の有無以外の従属変数には有意差は見られなかった。

以上によりHIV感染は喫煙と同様に口腔前癌病変のリスク因子の一つである可能性が考えられる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者に

は下線)

[学会発表](計1件)

筑丸 寛, 大久保 牧子, 上田敦久, 白井 輝, 竹林早苗, 松山奈央, 石川好美, 金子明寛, 太田嘉英, 石ヶ坪良明, 藤内 祝. HIV感染者の口腔前癌病変発症リスクの検討. 第28回日本エイズ学会各術集会, ワークショップ2 悪性腫瘍, 大阪国際会議場(大阪府), 2014, 12, 4.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

筑丸 寛 (CHIKUMARU, Hiroshi)
横浜市立大学・医学部・助教
研究者番号: 80217231

(2) 研究分担者

上田敦久 (UEDA, Atsuhisa)
横浜市立大学・医学部・准教授
研究者番号: 60295483

光藤健司 (MITSUDO, Kenji)
横浜市立大学・医学部・准教授
研究者番号: 70303641

(3) 研究協力者

大久保 牧子 (OKUBO, Makiko)

白井 輝 (SHIRAI, Akira)

石川 好美 (ISHIKAWA, Yoshimi)

太田 嘉英 (OTA, Yoshihide)