

令和元年6月20日現在

機関番号：22701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K11422

研究課題名(和文) HIV感染者を対象とした口腔癌の予防に関する研究

研究課題名(英文) A study on the prevention of oral cancer that targets the HIV-infected persons

研究代表者

筑丸 寛 (Chikumaru, Hiroshi)

横浜市立大学・医学研究科・客員研究員

研究者番号：80217231

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では口腔がんは観測されなかったが白板症などの口腔前がん病変が観察された。この口腔前がん病変発生リスクについての多変量解析でHIV感染あり、喫煙歴ありに関して有意に高いORが認められた。これよりHIV感染は喫煙と同程度に口腔前癌病変のリスク要因であることが示された。しかし、口腔前がん病変の局所におけるHPV感染の状態は明らかに出来なかった。また、今回検索では、口腔HPVの感染率は一般人と比較しても高いものではなかった。したがってHIV感染者のHPV感染と口腔がんの関係の特異性については明らかにすることはできず、ワクチンによる口腔がん予防の可能性についても言及できなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で、HIV感染者は口腔前がん病変の発症のリスクが高いことを示した。このことからHIV感染者は口腔がんの発症リスクが高いことも容易に推測できる。一般に、疾患に対するスクリーニングは発症リスクの高い集団に対して行うのが有益であることが知られており、HIV感染者の口腔がんスクリーニングの有益性が示唆される。また、HIV感染者の悪性腫瘍の治療は困難であり多額の医療費を発生させる治療となることは明らかである。本研究にてHIV感染者の口腔がんの早期発見の可能性が高まれば多額の医療費の削減が期待できる。

研究成果の概要(英文)：No oral cancer was observed in this study, but oral precancerous lesions such as leukoplakia were observed. Multivariate analysis of the risk of developing precancerous oral cavity revealed HIV infection and a significantly higher OR for smoking history. This indicates that HIV infection is as a risk factor for oral precancerous lesions as smoking. The status of HPV infection locally at the oral precancerous lesion can not be clarified. In addition, in this study, the infection rate of oral HPV was not high compared to the general public. Therefore, the specificity of the relationship between HPV infection and oral cancer in HIV-infected persons could not be clarified. Therefore, we can not mention the possibility of oral cancer prevention by HPV vaccine.

研究分野：口腔外科学

キーワード：HIV HPV 口腔がん 前癌病変 がんスクリーニング がん検診

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

わが国の HIV 感染者は口腔がんのハイリスクグループであること、そのリスクには HPV 感染が関与していることが予測される。しかし、HIV 感染者の HPV と口腔病変との関わり、口腔粘膜の HPV 感染の状態、HPV に対する免疫状態に関する報告はなく、HIV 感染者の HPV 関連口腔がんの予防を検討するための情報は十分に得られていない。さらに HIV 感染者は口腔がん以外でも HPV 関連悪性腫瘍のリスクが高いことが予測されるがそれに関する報告もほとんどない。本研究は HIV 感染者についてこれら HPV の口腔感染の状態を検討した。これらの知見を基に HPV ワクチンによる口腔がん予防の可能性について考えた。

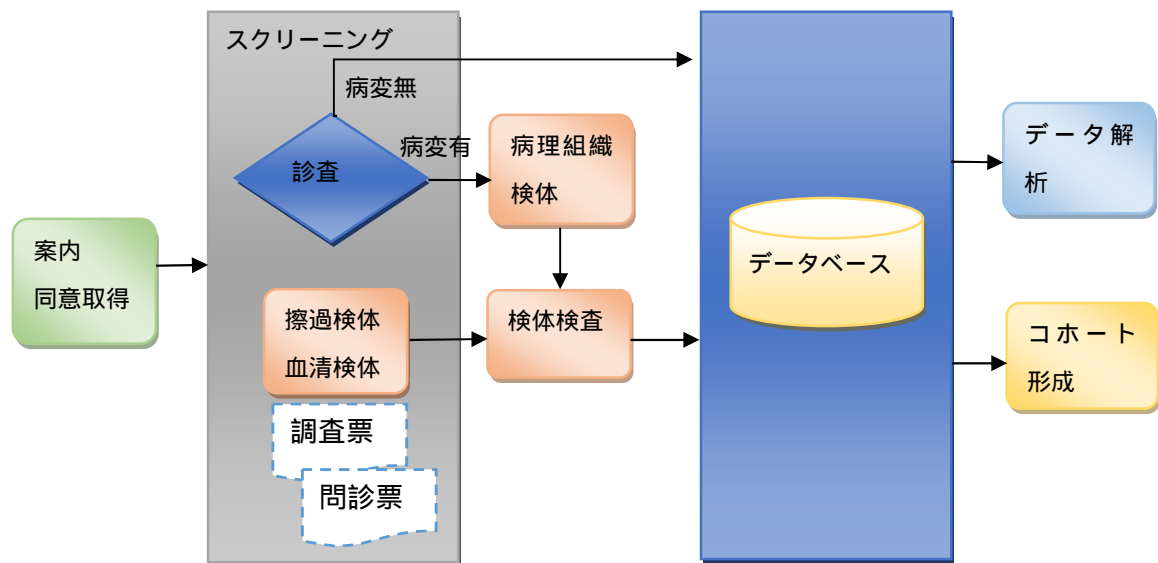
HPV 関連悪性腫瘍はワクチンによる一次予防が可能な数少ない悪性腫瘍である。このような悪性腫瘍は、ハイリスクグループを同定し的確に対処することによって、効率的に予防することが可能となると考える。しかし、悪性腫瘍の一次予防に関する研究は非常に少ない。

一方、HIV 感染者の悪性腫瘍の治療は困難であり多額の医療費を発生させる治療となることは明らかである。本研究にて HIV 感染者の悪性腫瘍の予防の道が開かれれば多額の医療費の削減が期待できる。

2. 研究の目的

本研究では HIV 感染者の口腔がんのリスク、HPV 関連悪性腫瘍のリスクを検討し HIV 感染者の予防の可能性を検討するための資料を得ることを目的とした。

3. 研究の方法



案内パンフレットの作成

口腔がん一般、HIV 感染者のがん治療の問題点、口腔がんスクリーニングの意義、HPV 検索の意義を記載した案内パンフレットを作成した。

案内、説明と同意、登録

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。

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書に沿っ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。対象者リストは、横浜市立大学附属病院電子カルテシステム端末のファイルサーバー内にパスワードで保護されたフォルダを作成しそこにファイルとして保管した。

観察・検査項目及び報告すべき情報

登録した患者に対してまず予診票の記載を依頼、その予診票および診療録から 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状態の情報を収集した。スクリーニングは視診、触診によって行い病変の有無、病変がある場合はその部位、大きさ状態を診査した。スクリーニングは神奈川県歯科医師会の口腔がん検診で使用している口腔がん検診プロトコルを用いて行った。

口腔粘膜の擦過を行い、その検体について核酸検出による HPV タイピング解析を行った。

スクリーニングにて口腔内病変が認められた 12 症例については、当科にて通常の疾患治療に移行した。それらの症例に関しては全て病理組織診を行い、その検体について核酸抽出による HPV タイピング解析を行った。

スクリーニング、検体検査結果、調査票の登録

担当医は上記の結果をデータベースに登録した。

担当医は対象者の HIV 感染症の状態、他の感染症の状態などを診療録から抽出して調査票に記載する。調査票の記載は診療録の記載範囲で行いデータベースに登録する。

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入力を行った。

解析項目・方法

対象者をスクリーニング結果での病変の有無、病変が見られた場合はその後の治療の際の病理組織検査結果から健常群、口腔前がん病変群、口腔がん群の3群に分け喫煙、飲酒などのリスク要因と考えられる項目および HPV 核酸の検出結果についてそれぞれの病変出現に関するオッズ比を算定した。

また、各群を健常粘膜および病変からの HPV 核酸検出の有無について検討した。

解析はロジスティック回帰分析によって行う。統計処理は総計解析ソフトウェア IBM SPSS ver.20 によって行った。

4. 研究成果

結果

対象者

HIV 陽性対象者では、研究期間中に 91 名がスクリーニングを受診した。その内訳は男性 81 名、女性 10 名、年齢の中央値 52 歳（範囲 25-76 歳）だった。

神奈川県口腔がん検診の受診者は 935 名だった。その内訳は男性 241 名、女性 694 名、年齢の中央値は 66 歳（範囲 23-87 歳）だった。

2 親等以内に悪性腫瘍の病歴の有無

HIV 陽性対象者では有りが 26 名、なしが 49 名だった。

神奈川県口腔がん検診の受診者では有りが 431 名、なしが 504 名だった。

喫煙歴

HIV 陽性対象者では過去に喫煙歴有りが 48 名、現在喫煙有りが 18 名だった。

神奈川県口腔がん検診受診者では過去に喫煙歴有りが 126 名、現在喫煙有りが 53 名だった。

飲酒歴

HIV 陽性対象者では時々飲む、以前毎日飲んでいたが 60 名、現在毎日飲んでいるが 14 名。

神奈川県口腔がん検診受診者では現在毎日飲んでいるが 113 名だった。

スクリーニング結果よりの口腔がんおよび前癌病変

今回のスクリーニングでは口腔がんは見られなかった。

HIV 陽性対象者で 12 名に口腔内の前癌病変が見られた。

前癌病変の内訳は白板症 10 例、紅班症 1 例、扁平苔癬 1 例だった。

神奈川県口腔がん検診受診者では 47 名に口腔内の前癌病変が見られた。

CD4 陽性リンパ球数

HIV 陽性対象者の CD4 陽性リンパ球数の平均は 465.3/ μ l（範囲 29.4-679.2）だった。

HIV RNA

HIV 陽性対象者のウイルス量は検出限界以下のものが 58 名、100copies 未満が 25 名、100copies 以上が 5 名だった。

ロジスティック回帰分析

以上の結果について前癌病変の有無を従属変数としてロジスティック回帰分析を行った。

独立変数が HIV 感染の有りおよび過去および現在の喫煙ありに関しては有意差が認められた（HIV 感染:OR 2.829, CI 1.145-6.989, P=0.024, 喫煙:OR 2.259, CI 1.031-5.038, P=0.048）
それ以外の独立変数では有意差は認められなかった。

HPV 局所感染

HIV 陽性対象患者で口腔病変が見られた 13 症例の病理組織検体のパラフィンブロックからの HPV の検出を行った。HPV はどの検体からも検出されなかった。

HIV 陽性対象患者の口腔粘膜擦過検体は 60 検体について HPV タイピング解析を行った。結果は 5 検体から HPV が検出され HPV 感染率は 8.3%だった。検出された HPV のタイプは 16 が 1 例、51 が 1 例、59 が 2 例、11 と 44 の重感染が 1 例認められた。

考察

HIV 感染者の口腔がんリスクについて

本研究では口腔がんは観測されなかったが白板症などの口腔前がん病変は観察された。この口腔前がん病変発生リスクについて多変量解析を行ったところ、HIV 感染あり、過去および現在の喫煙ありで OR が高く有意差が認められた。喫煙についてはこれまで多くの研究で口腔がんのリスク要因であることが示されており、現在ではリスク要因としてほぼ確立している。本研究では、前がん病変についてだが、HIV 感染は喫煙と同程度なリスク要因であることが示された。

前がん病変局所の HPV 感染

本研究で口腔前がん病変が認められた症例の病理組織検索時のパラフィンブロックについて HPV の検索を行ったが HPV は観察されなかった。

この結果についてはパラフィンブロックからの HPV 検出感度の問題を考慮する必要がある。今後、同一検体を凍結検体とパラフィンブロックに分け、両方の検体の検索をするなどして、パラフィンブロックからの HPV 検出の妥当性について検討する必要がある。

HIV 感染者における口腔の HPV 感染率

本研究では口腔粘膜擦過検体からの HPV 感染率は 8.3% だった。

最近の研究で、米国の一般男性の HPV 口腔感染率は 11.5%、女性は 3.2% と報告されている。本研究の HIV 陽性対象者はほとんどが男性であることを考えると、米国の一般人との間にほとんど差がないと考えられる。また、検索数も少ないため今後更に検討する必要があると考える。

HPV ワクチンによる口腔がん予防の可能性

今回の検討で HIV 感染者は口腔前がん病変発症のリスクが高いことは示すことが出来た。しかし、口腔前がん病変の局所における HPV 感染の状態は明らかに出来なかった。また、今回検索した範囲では、口腔 HPV 感染率は一般人と比較しても高いものではなかった。したがって HIV 感染者の HPV 感染と口腔がんの関係の特異性については明らかにすることはできず、ワクチンによる口腔がん予防の可能性についても言及することは困難である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 2 件)

1. HIV Infected Persons are at High Risk of Developing Precancerous Lesions of the Oral Cavity, IDWeek 2016, New Orleans, Louisiana 70130, United States, October 26-30, 2016
2. Persons Living with HIV Are at High risk of Developing Precancerous Lesions of the Oral Cavity, EACS2017 The 16th European AIDS Conference, Milan, Italy, from 25 to 27 October 2017

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：上田 敦久

ローマ字氏名：Ueda Atsuhisa

所属研究機関名：横浜市立大学

部局名：医学研究科

職名：客員研究員

研究者番号 (8 桁)：60295483

研究分担者氏名：光藤 建司

ローマ字氏名：Mitsudo Kenji
所属研究機関名：横浜市立大学
部局名：医学研究科
職名：教授
研究者番号(8桁): 70303641

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。