

特集：HAART 治療の光と影

HIV と悪性腫瘍
HIV and Malignancy

加藤 哲朗

Tetsuro KATO

東京慈恵会医科大学 感染制御部

Department of Infectious Diseases and Infection Control, Jikei University School of Medicine

はじめに

HAART (highly active antiretroviral therapy) は HIV 感染症患者の予後を劇的に改善させた。HAART により HIV 感染症は現在慢性疾患化し、患者も長期生存が期待できる時代となった¹⁾。しかしそれに伴うさまざまな長期合併症が問題となっている。代表的なものとして、脂質代謝異常や骨代謝といった内分泌・代謝の問題、慢性腎疾患、心血管疾患、HIV に伴う神経障害・認知症などがあるが、それらと並んで悪性腫瘍発生の問題もクローズアップされている。

本稿では HIV 感染症と悪性腫瘍の関連などについて、疫学、メカニズム、HIV 感染症に発生する悪性腫瘍の特徴、治療の際の注意点などについて概説する。

HIV 感染症に関係する悪性腫瘍の分類 (表 1)

HIV 感染症患者に発生する悪性腫瘍は大きく二つに分類される。一つは AIDS 指標悪性腫瘍 (AIDS-Defining Malignancies ; ADM あるいは AIDS-Defining Cancers ; ADC)、もう一つは非 AIDS 指標悪性腫瘍 (Non-AIDS-defining Malignancies ; NADM あるいは Non-AIDS-Defining Cancers ; NADC) である。

前者にはカポジ肉腫、原発性脳リンパ腫、全身性非ホジキンリンパ腫、浸潤性子宮頸癌が含まれ、HIV 感染症患者にこれらの疾患が見られた場合に AIDS 発症となる指標疾患である。一方後者には肛門癌、ホジキン病、原発性肺癌、肝細胞癌、精巣腫瘍、頭頸部癌などが含まれる。これらの疾患はもちろん非 HIV 感染症患者にも発症するが、HIV 感染症患者において、より発生頻度が高いことが知られている (後述)。

HIV 感染症患者に発生する悪性腫瘍の疫学・頻度と、HAART の影響

以前より HIV 感染症患者には悪性腫瘍の頻度が高いとされてきたが、近年になりさまざまな疫学データが示されるようになった。また HAART により HIV 感染症のコントロールが可能となったが、悪性腫瘍の発症に与える影響は ADM と NADM によって異なっていることが示されている。International Collaboration on HIV and Cancer の報告では HIV 感染症患者における各種悪性腫瘍の頻度を比較したところ、Pre-HAART 時代の 1992 年～1996 年と、HAART 時代の 1997 年～1999 年でカポジ肉腫と一部の非ホジキンリンパ腫の頻度は減少しているものの、NADM に関しては減少していないとしている²⁾。

Grulich らは 11 の試験のメタアナリシスの結果、NADM の発生頻度が非 HIV 感染症患者に比して有意に高いと報告している³⁾。また Powles らは 1983 年～2007 年にかけて

表 1 HIV 感染症に関係する悪性腫瘍の分類

AID 指標悪性疾患 (AIDS-Defining malignancies ; ADM)

- ・カポジ肉腫
- ・非ホジキンリンパ腫 (中枢神経系, 全身性)
- ・浸潤性子宮頸癌

非 AIDS 指標疾患 (Non-ADM, NADM)

- ・肛門癌
- ・ホジキン病
- ・原発性肺癌
- ・肝細胞癌
- ・精巣腫瘍
- ・頭頸部癌
- ・多発性骨髄腫, 白血病
- ・皮膚癌, 口腔癌など

著者連絡先：〒105-8461 東京都港区西新橋 3-19-18
東京慈恵会医科大学感染制御部

2010 年 8 月 25 日受付

表 2 HAART 時代前後における非 AIDS 指標悪性腫瘍の標準化罹患比 (文献 3)

Period	No. of Patients	Total Patient-Years of Follow-Up	Observed	Expected	SIR	95% CI
Total, 1983 to 2007	11,112	71,687	156	79.79	1.96	1.66 to 2.29
Pre-HAART, 1983 to 1995	6,442	28,769	20	21.08	0.95	0.58 to 1.47
Early HAART, 1996 to 2001	5,587	20,952	48	23.43	2.05*	1.51 to 2.72
Established HAART, 2002 to 2007	6,127	21,966	88	35.29	2.49*	2.00 to 3.07

Abbreviation : SIR, standardized incidence ratio; HAART, highly active antiretroviral therapy.

* Significant increase compared with the pre HAART era (P<.05).

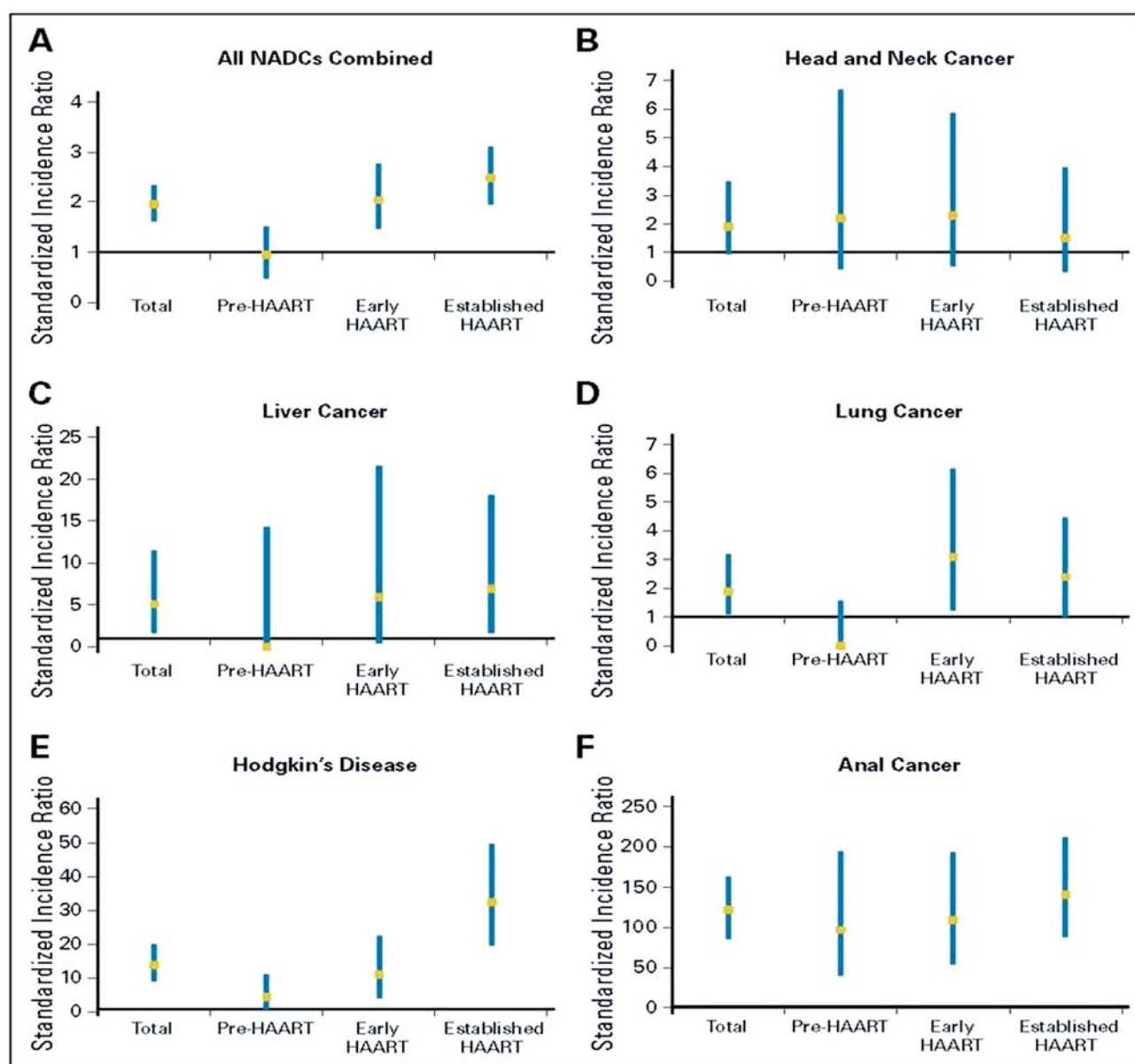


図 1 各悪性腫瘍別の発生頻度の推移 (文献 4)

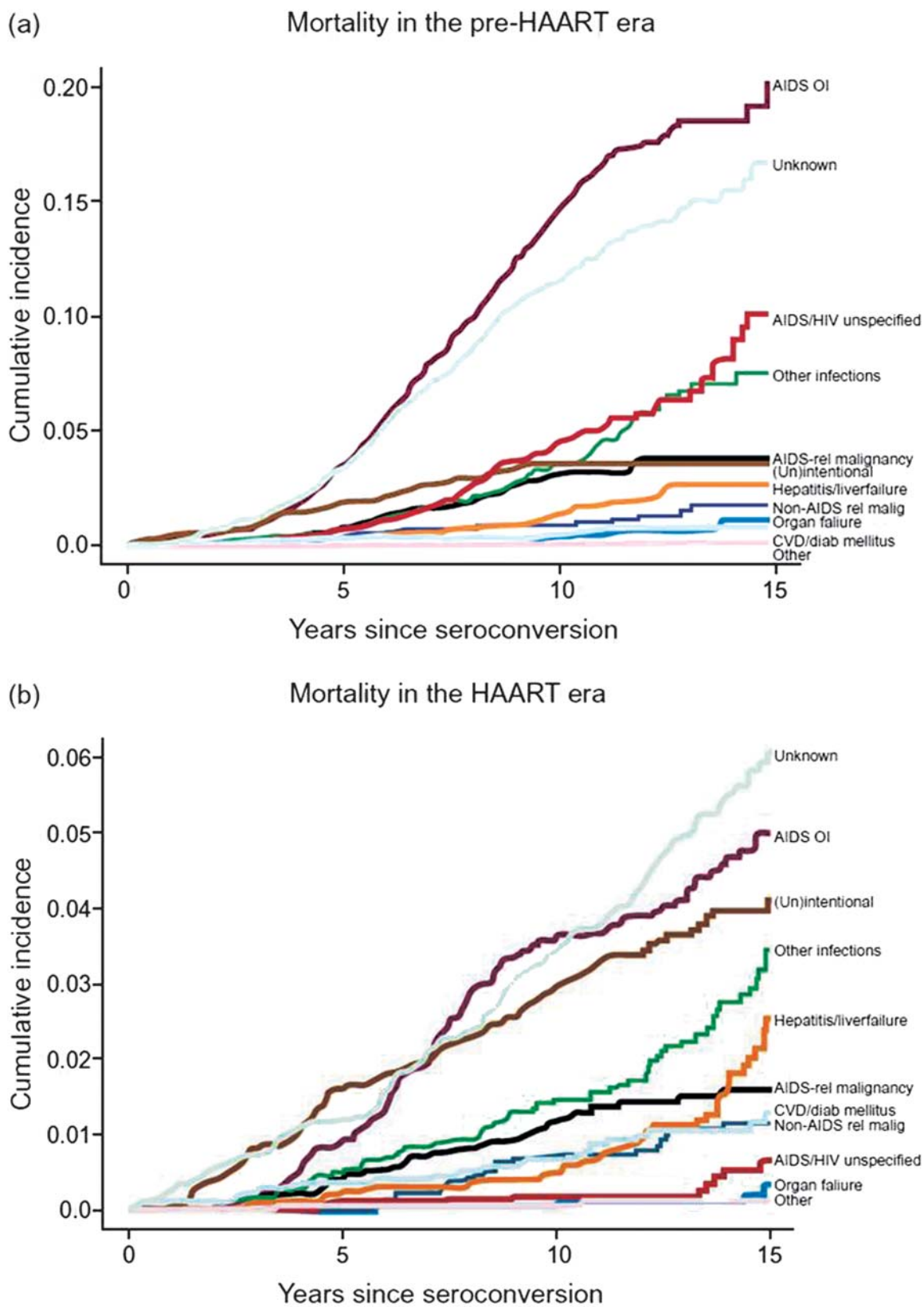


図 2 HIV 感染症患者の死因の変化：HAART 時代前後での比較 (文献 5)
 (図 2 (a)：HAART 時代前, 図 2 (b)：HAART 時代以降)

のNADCの頻度が1.96倍と非HIV感染症患者に比して有意に高く、しかもPre-HAART時代では有意差がなかったがHAART時代になって有意に増加したことを報告している(表2)。このなかでも肛門癌、原発性肺癌、肝細胞癌、ホジキン病はHAARTが確立された時代において有意に発生頻度が増加している(図1)⁴⁾。またNADM患者の背景因子の解析では、AIDS発症群、nadirのCD4陽性リンパ球数が200未満、HAART群、HIVと診断されて5年以上の群でHazard Ratioが高いことが報告されており⁴⁾、HAART時代において、そして今後も重要な問題になってくることは想像に難くない。

実際、HIV感染症患者の死因も変化してきており、HAART時代以前に比較してHAART時代はAIDS指標悪性腫瘍及び非AIDS指標悪性腫瘍が占める割合が増加している(図2(a), 図2(b))⁵⁾。またLongらはpre-HAART時代の死因とHAART時代の悪性腫瘍による死因を比較したところ、HAART時代においてADMよりNADMによる死亡の割合が増加していることを報告している⁶⁾。

HIV感染症患者に悪性腫瘍が発生するメカニズム (図3)

HIV感染症患者に悪性腫瘍が発生するメカニズムは単一ではなく、さまざまな因子が複雑に関係している。

HIV感染症患者では細胞性免疫低下に伴い、腫瘍免疫も低下している。この腫瘍免疫の低下は体内での悪性腫瘍発生に対する免疫学的監視の低下にもつながっているとき

れる⁷⁾。また各種発癌ウイルス(EBV, HHV-8, HBV, HCV, HPV)の共感染も重要な因子である。さらにHIVそのものの関与⁸⁾や、HIV感染症患者での遺伝子の不安定性の頻度が高いこと⁹⁾も指摘されている。一方環境的な要因として、タバコやアルコールの暴露が挙げられる。特にタバコに関しては各種悪性腫瘍のリスク因子であるだけでなく、HIV感染症患者では非HIV感染症患者に比して喫煙率が高いこと¹⁰⁾も悪性腫瘍の発症頻度の高さに寄与しているものと思われる。また加齢の影響、慢性炎症による慢性的なB細胞の刺激も発癌に関わっているとされる。

HIV感染症患者に発生する悪性腫瘍の臨床的特徴とマネージメントの注意点 (表3)

以上のようにHIV感染症患者の悪性腫瘍の頻度やメカニズムについて述べたが、実際の臨床的な特徴として表3の事項が挙げられる。

1, 2に関しては宿主側の腫瘍に対する細胞性免疫の低

表3 HIV感染症患者に発生する悪性腫瘍の臨床的特徴とマネージメントの注意点

1. 非HIV感染症患者に比して進行が早い。
2. より若年で発生する。
3. 抗腫瘍化学療法による副作用の頻度が高い
4. 治療の際の日和見感染症の増加
5. 抗HIV薬との相互作用の問題

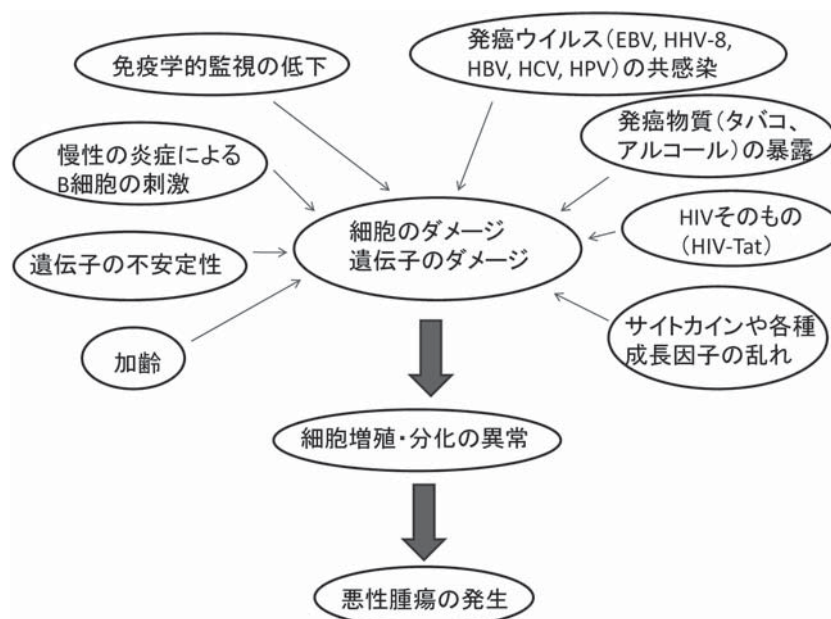


図3 HIV感染症患者に悪性腫瘍が発生するメカニズム (文献7の図を一部改編)

下に伴うものである。悪性腫瘍が発見された際に根治が不可能な進行期であることも多く、生命予後を規定する因子となりうる。悪性腫瘍の種類にもよるが、治療のメリット・デメリットを熟考し、治療方針を決定すべきである。3は実際に治療を行う際に問題となる。HIV 感染症患者では非 HIV 感染症患者に比して造血機能が劣るとされる¹¹⁾。つまり抗腫瘍化学療法の代表的な副作用である骨髄抑制が発生しやすいことになる。この造血能の低下には HIV そのものが関与していることが考えられており、抗腫瘍化学療法を行う際には HIV 感染症の治療も同時に行うことが重要である。4に関しても1・2同様であるが、もともと免疫不全がある患者に抗腫瘍化学療法を行うことでさらなる免疫の低下が起こる。抗腫瘍化学療法の際の感染症発症の頻度も高く、積極的な日和見感染症の予防や感染症発生時の早期対応が求められる。

現場で最も問題となるのが5についてである。臨床の場

で抗腫瘍薬の種類は非常に多彩であり、その選択も腫瘍の種類によって異なる。当然のことながら抗 HIV 療法のレジメンも個々の患者によって異なるため、状況に合わせた最適な治療薬選択が重要となる。

抗腫瘍化学療法時の望ましい抗 HIV 薬としては、悪性腫瘍の進行度や種類などの患者背景によるが、その患者のウイルスに対して感受性である薬剤であることが前提で、かつ以下に挙げる特徴が良いと思われる。

- 1) 副作用が少ない（副作用のプロファイルが抗腫瘍薬のそれと異なる）
- 2) 食事の影響がない
- 3) 薬物相互作用が少ない

抗腫瘍薬の多くは悪心・嘔吐、食欲不振、消化器症状といった副作用を伴いやすい。抗 HIV 薬は基本的に内服しかならない為、これらの副作用が生じた際には抗 HIV 療法の継続が困難になる。また程度の差があるが骨髄抑制も必須

Table 4. Antineoplastic Agents Modulating or Metabolized by Cytochrome P450 Enzymes and Interaction With Antiviral Drugs

Anticancer Therapy	Primary Isoforms That Mediate Biotransformation	Interaction With NNRTI Drugs	Interaction With PI Drugs*
Alkylating agents			
Cyclophosphamide	3A4, 2B6, 2D6	↑	—
Ifosfamide	3A4	↑	↓
Lomustine	3A4	↑	↓
Anthracyclines			
Doxorubicin	3A4	—	↓
Mitoxantrone	3A4	—	↓
Camptothecins			
Irinotecan	3A4	↓	↑
Topotecan	3A4	↑	—
Epipophyllotoxins			
Etoposide	3A4	↓	↑
Taxanes			
Docetaxel	3A4	↓	↑ ↑
Paclitaxel	3A4, 2C8	↓	↑
Vinca alkaloids			
Vincristine	3A4	↓	↑

NOTE. Symbol definitions are as follows: ↑, interaction increases concentration of active metabolite; ↓, interaction decreases concentration of active metabolite; —, potential for interaction appears to be minimal.
Abbreviations: NNRTI, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors; PI, protease inhibitors.
*Effects may be more pronounced with ritonavir.

図 4 抗腫瘍薬と抗 HIV 薬の薬物相互作用（文献 12）

である。従って同様の副作用のプロファイルをもつ zidovudine (AZT) は併用が難しいと思われる。

同様に上記の点から食後の服用が必要な抗 HIV 薬が含まれている場合も継続が困難になりうる。

抗腫瘍薬と抗 HIV 薬間の薬物相互作用も非常に重要である (図 4)。詳細に関しては Spano らの文献¹²⁾を参考にしたいが、プロテアーゼ阻害薬は抗腫瘍薬の代謝に関わる CytochromeP4503A4 (CYP3A4) の阻害作用を有しているため、併用することによって抗腫瘍薬の血中濃度が上昇して重篤な副作用が生じる可能性がある。特に多くのプロテアーゼ阻害薬で booster として使用される ritonavir (RTV) は非常に強力な CYP3A4 であり、併用薬の副作用が増大する危険性が高い。

各プロテアーゼ阻害薬の CYP3A4 の阻害能の強さは異なるが、Granfors らの報告¹³⁾によると RTV>APV>IDV>NFV>SQV の順とされている。実際、AIDS 関連悪性リンパ腫に対する化学療法中に RTV 併用の HAART を行い抗腫瘍薬の副作用が増強した事例もある¹⁴⁾。一方非核酸系逆

転写酵素阻害剤は CYP3A4 を誘導し、併用する抗腫瘍薬の代謝を亢進させて血中濃度を低下させる可能性があることと、内服困難になった場合の耐性ウイルスの容易な誘導、服薬早期の副作用として発熱が出現することがある、などの意味でも使用しづらい場合がある。

最近になって使用されるようになったインテグラーゼ阻害剤である raltegravir (RAL) は相互作用も少なく、また服用に際し食事の影響を受けないことから抗腫瘍化学療法中に使用する抗 HIV 薬としては望ましいプロファイルを有していると言える。

HIV 感染症患者に発症した悪性腫瘍の治療、特に抗腫瘍化学療法を行う際には、相互作用などに関して薬剤師の協力を仰ぎつつ、HIV 感染症だけでなく腫瘍学にも通じた専門家のもとで治療を行うべきであろう。

今後の課題

HIV 感染症患者では悪性腫瘍の頻度が高く、またその予後は不良であることから、いかに早期発見するかが重要

Cancer - screening methodsⁱ

Problem	Patients	Procedure	Evidence of benefit	Screening interval	Additional comments
Breast cancer	Women 50-70 yrs	Mammography	↓ breast cancer mortality	1-3 years	
Cervical cancer	Sexually active women	Papanicolau test	↓ cervical cancer mortality	1-3 years	Target age group should include at least the age range 30 to 59 years. Longer screening interval if prior screening tests repeatedly negative
Anal cancer	Homosexual men	Digital rectal exam ± Papanicolau test	Unknown - advocated by some experts	1-3 years	If Pap test abnormal, anoscopy
Colorectal cancer	Persons 50-75 yrs	Fecal Occult Blood test	↓ colorectal cancer mortality	1-3 years	Benefit is marginal
Prostate cancer	Men >50 yrs	Digital rectal exam ± Prostate specific antigen (PSA)	Controversial	1-3 years	Pros: ↑ early diagnosis Cons: Overtreatment, no ↓ cancer-related mortality

i Screening recommendations derived from the general population. These screenings should preferably be done as part of national general population-screening programs. Although non-Hodgkin lymphoma has a higher incidence in HIV-infected patients than in the general population, it is currently unknown whether it can be screened.

Careful examination of skin should be performed regularly to detect cancers such as Kaposi's sarcoma, basal cell carcinoma and malignant melanoma.

図 5 European AIDS Clinical Society による癌スクリーニング法 (文献 15)

となる。が、日本では具体的なスクリーニングプログラムはなく、いわゆる職場や自治体の健康診断や人間ドックに頼らざるを得ない。ヨーロッパのガイドライン¹⁵⁾では図5のような方法を推奨している。しかし controversial でもあるともされ、今後日本も含めてどのように行っていくかが課題である。

また悪性腫瘍発症に HIV そのものの関与もあることから、より早期からの HIV 感染症のコントロール、つまり抗 HIV 療法が有用である可能性も示唆されている。昨今改訂された IAS-USA のガイドライン¹⁶⁾では、より早期からの抗 HIV 療法が推奨されている。これによって悪性腫瘍の疫学がどのように変化していくかが注目される。

おわりに

HIV 感染症と悪性腫瘍の一般的な事項について概説した。悪性腫瘍の問題は HAART の進歩によって得られた HIV 感染症患者の長期生存という「光」によってできた「影」の部分であるといえる。

この問題は HIV 感染症に対する治療が進歩しても減少することはなく、今後も存在し続け、また患者の高齢化などに伴いますますその重要度が増加していくことが想定される。HIV 感染症患者の悪性腫瘍は非 HIV 感染症患者と同様に予防と早期発見が肝要であり、そのためには一般的な事項になってしまうが、禁煙の指導や、定期的な健康チェックの推奨などが必要であろう。

文 献

- Adapted from The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration : Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries : a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet* 372 : 293-299, 2008.
- International Collaboration on HIV and Cancer : Highly active antiretroviral therapy and incidence of cancer in human immunodeficiency virus-infected adults. *J Natl Cancer Inst* 92 : 1823-1830, 2000.
- Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, et al. : Incidence of cancers with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients : a meta-analysis. *Lancet* 370 (9581) : 59-67, 2007.
- Powles T, Robinson D, Stebbing J, et al. : Highly active antiretroviral therapy and the incidence of non-AIDS-defining cancers in people with HIV infection. *JCO* 27 (6) : 884-890, 2009.
- CASCADE Collaboration : Effective therapy has altered the spectrum of cause-specific mortality following HIV seroconversion. *AIDS* 20 : 741-749, 2006.
- Long JL, Engels EA, Moore RD, et al. : Incidence and outcomes of malignancy in the HAART era in an urban cohort of HIV-infected individuals. *AIDS* 22 (4) : 489-496, 2008.
- Barbaro G, Barbarini G : HIV infection and cancer in the era of highly active antiretroviral therapy (Review). *Oncol Rep* 17 (5) : 1121-1126, 2007 May.
- Corallini A, Sampaolesi R, Possati L, et al. : Inhibition of HIV-1 Tat activity correlates with down-regulation of bcl-2 and results in reduction of angiogenesis and oncogenicity. *Virology* 299 (1) : 1-7, 2002 Jul 20.
- Wistuba II, Behrens C, Gazdar AF : Pathogenesis of non-AIDS-defining cancers : a review. *AIDS Patient Care STDS* 13 (7) : 415-426, 1999.
- Savès M, Chêne G, Ducimetière P, et al. : French WHO MONICA Project and the APROCO (ANRS EP11) Study Group : Risk factors for coronary heart disease in patients treated for human immunodeficiency virus infection compared with the general population. *Clin Infect Dis* 37 (2) : 292-298, 2003.
- Moses AV, Williams S, Heneveld ML, et al. : Human immunodeficiency virus infection of bone marrow endothelium reduces induction of stromal hematopoietic growth factors. *Blood* 87 : 919-925, 1996.
- Spano JP, Costagliola D, Katlama C, et al. : AIDS-related malignancies : state of the art and therapeutic challenges. *J Clin Oncol* 26 (29) : 4834-4842, 2008.
- Granfors MT, Wang JS, Kajosaari LI, et al. : Differential inhibition of cytochrome P450 3A4, 3A5 and 3A7 by five human immunodeficiency virus (HIV) protease inhibitors in vivo. *Basic Clin pharmacol Toxicol* 98 (1) : 79-85, 2006.
- 加藤哲朗, 味澤篤, 菅沼明彦ほか : AIDS 合併悪性リンパ腫における EPOCH 療法の臨床的検討. 第 16 回日本エイズ学会学術集会・総会シンポジウム 14-4, 2002.
- http://www.europeanaidscinicalsociety.org/guidelinespdf/2_Non_Infectious_Co_Morbidities_in_HIV.pdf
- Thompson A, Aberg JA, Cahn P, et al. : Antiretroviral treatment of adult HIV infection : 2010. Recommendations of the International AIDS Society USA Panel. *JAMA* 304 (3) : 321-333, 2010.