課題番号　　：29指2016
研究課題名　：男性間性交渉者におけるヒト・パピローマウィルス関連肛門癌根絶に向けたスクリーニング法および新規治療法の開発に関する研究
主任研究者名：水島大輔
分担研究者名：なし
キーワード　：ヒトパピローマウィルス（HPV）、男性間性交渉者（MSM:Men who have sex with men）、異型性、HIV 感染症、肛門癌
研究成果　　：

日本では、非 HIV 感染 MSM に関するデータを時系列に収集してこなかったが、2017 年 1 月より当院で我々は非 HIV 感染 MSM のコホート（Sexual health(SH)外来）を設立した。これによりエイズ治療・研究開発センター（ACC）の HIV 感染者コホートを加え、長期的に HIV 感染および非感染 MSM を長期的に観察できる体制を整えている。本研究の準備段階として SH 外来と ACC コホートにおいて性感染症の高リスクとなる肛門性行を行う MSM に対して、直腸の性感染症の有病割合・罹患率に関する研究を 2017 年１月より実施している。ここでは、HIV 感染症、梅毒、肛門直腸の淋菌/クラミジア感染症の罹患率に関して調査を開始している。これにより、HIV 感 MSM と非 HIV 感染 MSM における直腸肛門の性感染症の有病割合はともに、６人に一人と高率であり高リスクであり、直腸肛門の HPV を始めとした他の性感染症のリスクも高いことが懸念される状態であることが明らかになっている。

本研究では ACC における HIV 感染 MSM および SH 外来における非 HIV 感染 MSM に対して、横断的に肛門の HPV 感染および肛門擦過細胞診を実施した。HPV 検査については、ジェノタイプ判別検査で HPV16、18、その他のハイリスクジェノタイプを判別し、肛門擦過細胞診はクラス分類により評価した。初年度は、HIV 感染および HIV 非感染 MSM における HPV 感染割合および前癌病変の有病割合を明らかにし、前癌病変のスクリーニングの対象としてのリスク因子を評価した。その結果として、HIV 感染および非感染 MSM(各 206、252、計 458 名)における肛門直腸の HPV 感染および前がん病変の有病割合に関して、HPV 感染の有病割合は、HIV 感染 MSM で 75.7%、非 HIV 感染 MSM で 38.1%($p<0.001$)と、高率に感染していることが明らかになった。また、HPV 感染者における肛門直腸の前がん病変の有病割合に関しては、HIV 感染 MSM で 44%、非 HIV 感染 MSM で 32%と高い頻度で認められた。一方、HPV 非感染者における肛門直腸の前癌病変の有病割合は、HIV 感染 MSM8%、非 HIV 感染 MSM で 5%であり、HPV 感染者で肛門直腸前がん病変が有意に高いことが明らかになった（$p<0.001$）。また、HIV 感染 MSM のうち一名で肛門管がんが発見され、幸いにも早期がんであり、速やかに治療が実施されている。前がん病変のリスク因子として、HPV の複数感染と HPVgenotype16 の感染が同定した。

同成果については、2018 年 12 月に開催された第 32 回日本エイズ学会学術集会・総会およびニュージーランドで 11 月に開催された IUSTI Asia Pacific Sexual Health Congress 2018 にて発表し、HIV および非 HIV 感染 MSM における HPV 感染および前がん病変の有病割合が日本においても高いことを明らかにした。

今後は、これらの対象について、一年後に肛門 HPV 検査および肛門擦過細胞診のフォローおよび肛門性感染症検査を行い、特に、肛門 HPV の持続感染率及び消失率を評価するとともに、前癌病変有病者における前癌病変（異形成）の程度の変化に関して評価を行う。それらとの関連因子として、年齢、性的活動性、HPV 感染とそのジェノタイプ、HIV 感染の有無および免疫状態、他の性感染症の有無（尖圭コンジローマを含む）などを含めて解析を行う。その結果と現在までのエビデンスを基に、日本における MSM の肛門癌のスクリーニングに関するアルゴリズムの作成を持続 HPV 感染および異形成病変が持続するものに関しては、将来的な、治療ワクチンに関する臨床研究の候補として、フォローを継続し準備を進める。治療を要する高度の異形成病変に関しては、速やかに、専門家へ紹介する。

Subject No. : 29 指 2016

Title : Study for development of screening and novel therapy for HPV related anal cancer among MSM

Researchers : Daisuke Mizushima

Key word : Human papillomavirus (HPV)、Men who have sex with men (MSM), dysplasia, HIV infection, anal cancer

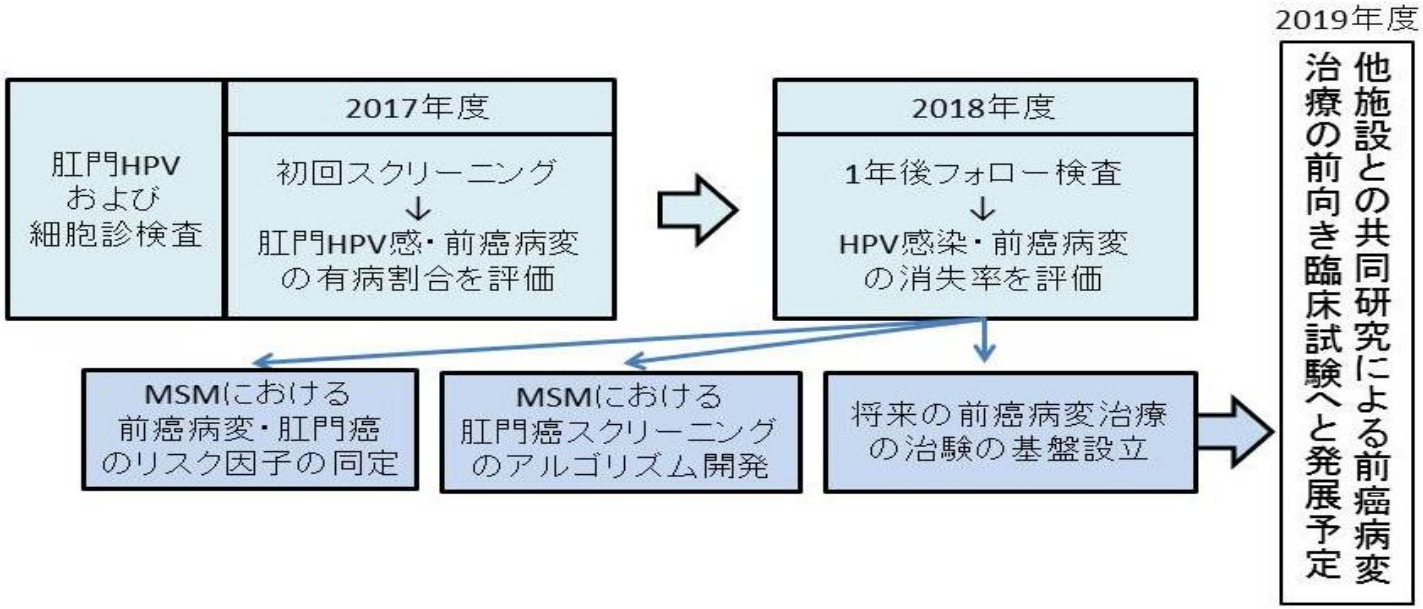
Abstract : In Japan, there had been no non HIV-infected MSM cohort and data regarding incidence of HIV and other sexual transmitted infections (STIs) were not available. Thus we established non HIV-infected MSM cohort (Sexual health clinic: SHC) in our hospital for further preventive strategy of HIV and other STIs among MSM. In this study, we evaluated prevalence of anorectal HPV infection anorectal precancerous lesion among MSM with and without HIV infection. 458 MSM (252 non HIV-infected and 206 HIV-infected MSM) participated. Out of 458 men, 75.8% of MSM with HIV infection were HPV positive, whereas 40.8% of MSM without HIV infection were HPV positive ($p<0.001$). Of these MSM with anorectal HPV infection, multiple HPV genotypes infection was observed in 47.7% MSM (35% of MSMS without HIV infection, 60.8% of MSM with HIV infected). Regarding anorectal cytology, among MSM with anorectal HPV infection, 44% of MSM with HIV infection and 32% of MSM without HIV infection were categorized to LSIL or HSIL, which means precancerous lesion. The prevalence of anorectal HPV infection is high especially among HIV-infected MSM with anorectal HPV infection in Japan. Thus, we will follow to evaluate the participants of these cohorts for anorectal HPV infection and abnormal anorectal cytology in those with high risks.

Researchers には、分担研究者を記載する。

研究報告書（課題番号：29指2016）
研究課題名：男性間性交渉者におけるヒト・パピローマウィルス関連肛門癌根絶に向けたスクリーニング法および新規治療法の開発に関する研究
主任研究者名：水島大輔

【目的】男性間性交渉者（MSM：Men who have sex with men）におけるハイリスク型ヒト・パピローマウィルス（HPV）の肛門直腸感染率を横断的に評価するとともに、肛門直腸擦過細胞診を実施し、異型性の有無及び程度を評価する。1年後にHPV検査および細胞診のフォロー検査を実施し、HPVの消失率および異型性の程度の推移を評価し、有効なスクリーニング法の確立に関して評価を行う。将来的には、HPVの異形成病変に対して、治療ワクチンによる臨床試験等を予定しており、本研究においては、その整備基盤のために、上記のHPV感染及び異形成の有病率に関する実態調査を行うことを目的とする。

【方法】初年度は、当院ACCおよびSexual Health（SH）外来におけるMSMに対して、横断的に500名程度を対象に、肛門ハイリスク型HPV感染および前がん病変の有病割合およびそのリスク因子を評価した。



【結果】初年度の結果として、HIV感染および非感染MSM(各206、252、計458名)における肛門直腸のHPV感染および前がん病変の有病割合に関して、HPV感染の有病割合は、HIV感染MSMで75.7%、非HIV感染MSMで38.1%(p<0.001)と、高率に感染していることが明らかになった。また、HPV感染者における肛門直腸の前がん病変の有病割合に関しては、HIV感染MSMで44%、非HIV感染MSMで32%と高い頻度で認められた。一方、HPV非感染者における肛門直腸の前癌病変の有病割合は、HIV感染MSM8%、非HIV感染MSMで5%であり、HPV感染者で肛門直腸前がん病変が有意に高いことが明らかになった（p<0.001）。

また、HIV感染MSMのうち一名で肛門管がんが発見され、幸いにも早期がんであり、速やかに治療が実施されている。前がん病変のリスク因子として、HPVの複数感染とHPVgenotype16の感染が同定された。

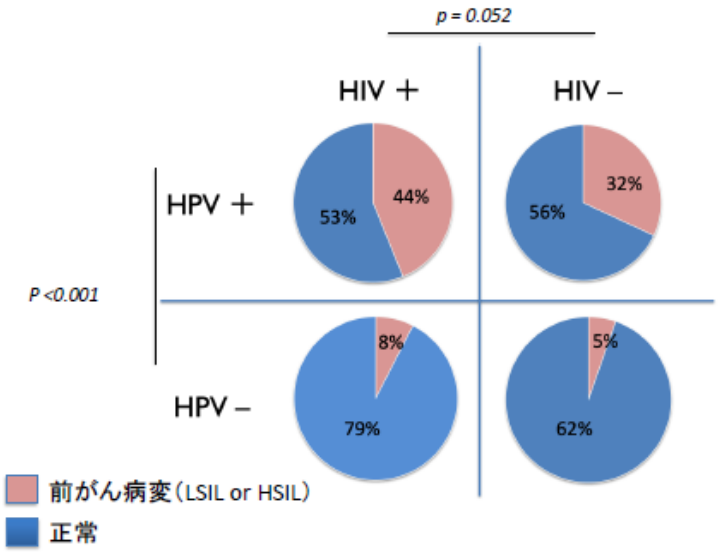
【まとめ】初年度は、当院ACCおよびSexual Health（SH）外来におけるMSMに対して、横断的に500名程度を対象に、肛門ハイリスク型HPV感染および前がん病変の有病割合およびそのリスク因子を評価した。次年度は、対象者をHPVコホートとして、HPV感染および前がん病変の変化およびその因子を評価し、将来的には、HPV関連前がん病変の新規治療の前向き研究の基盤とする。

東京のMSMの肛門直腸HPV感染と前癌病変

	HIV感染 MSM（n=206）	HIV非感染MSM（n=252）	全て（n=458）	P値
平均年齢（歳）	46.9 (SD 10.6)	35.5 (SD 10.2)	39.3 (SD 11.9)	P<0.001
直腸肛門 HPV 感染	152（73.8%）	100（39.7%）	252（55.0%）	P<0.001
LSIL または HSIL*	72（34.9%）	38（15.1%）	110（24.0%）	P<0.001

*LSIL (Low grade squamous intraepithelial lesion)
HSIL (High grade squamous intraepithelial lesion)

肛門直腸の前がん病変の頻度とHPV・HIV感染



研究発表及び特許取得報告について

課題番号：29指2016

研究課題名：男性間性交渉者におけるヒト・パピローマウィルス関連肛門癌根絶に向けたスクリーニング法および新規治療法の開発に関する研究

主任研究者名：水島　大輔

論文発表

論文タイトル	著者	掲載誌	掲載号	年
なし				

学会発表

タイトル	発表者	学会名	場所	年月
HPV関連肛門がんの診断と予防ワクチン	水島大輔	第32回日本エイズ学会学術集会・総会	大阪	2018年12月
High prevalence of anorectal HPV infection and its associated factors among MSM in Japan	水島大輔	IUSTI Asia Pacific Sexual Health Congress 2018	Auckland	2018年11月

その他発表(雑誌、テレビ、ラジオ等)

タイトル	発表者	発表先	場所	年月日
なし				

特許取得状況について　※出願申請中のものは(　　)記載のこと。

発明名称	登録番号	特許権者(申請者)(共願は全記載)	登録日(申請日)	出願国
なし				

※該当がない項目の欄には「該当なし」と記載のこと。
※主任研究者が班全員分の内容を記載のこ