

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)

国立国際医療研究センター
エイズ治療・研究開発センター

センター長

岡 慎一



* 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>

本手引きは、2016年から2021年にかけて厚労科研にて2期6年間で実施された血友病HIV/HCV感染者に対する癌スクリーニング研究の結果をまとめたものである。

本研究は、以下の厚労科研費、倫理審査及び研究登録のもと実施された。

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

- 研究の実施には、ACCの小形幹子の協力を得た
- 研究計画書の作成には、ACCの高野操の協力を得た
- ACC分のデータの収集には、ACCの池田和子、照屋勝治の協力を得た
- 血友病患者を含むHIV感染者の癌に関する解析は、分担研究者の東京医科大学病院内視鏡センター所属の永田尚義の協力を得た

今回使用した略語

NADM: Non-AIDS Defining Malignancy, エイズに関連しない悪性疾患

DAA: Direct Acting Antivirals, 直接抗C型肝炎ウイルス効果を示す薬

IPMN: Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm, 膵管内乳頭粘液性腫瘍

MRCP: Magnetic Resonance Cholangiopancreatography, MR胆管膵管撮影

CF: Colon Fiberscope, 大腸内視鏡検査

PY: Person-Year, 人年

目次

	Page
推奨される血友病 HIV/HCV 感染者に対する癌スクリーニング	4
1. はじめに	5
2. HIV 感染者全体での癌スクリーニングの重要性	6
3. 血友病 HIV/HCV 感染者を対象とした癌スクリーニングの意義	11
4. 実施した癌スクリーニングの方法	12
5. 第 1 期癌スクリーニングの結果	13
6. 第 2 期癌スクリーニング及び最終結果	15
7. 結語	17
8. 文献	18

本研究で得られた血友病 HIV/HCV 感染者に対し推奨される癌スクリーニングをまとめた。あくまでも、血友病 HIV/HCV 感染者を対象に実施した癌スクリーニング 2 期 6 年間の結果を基にしたものであり、HIV 感染者全体を対象としたものではない。

主検査は、本件研究で実施されたものから有用であったと判断されたものをリストした。検査頻度は、侵襲度なども考慮に入れた。

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

- ACC data -

解説

過去の疫学から、HCV が DAA によりほぼ治癒されたとはいえ、既に肝硬変に進展している症例を含め、血友病 HIV/HCV 感染者の癌スクリーニングにおいて消化管と肝臓が重要である事は、明らかである。

全国どこでも可能な検査を推奨することから、胸腹造影 CT と上部消化管内視鏡(胃カメラ)、便潜血を基準とした。造影 CT や胃カメラは、少なくとも 2 年に 1 回、便潜血は年 1 回とした。便潜血が陽性の場合には、大腸内視鏡(CF)を推奨する。ただし、CF で異常が無かった場合には、侵襲度の高さから、再検は 5 年～10 年後でも良い(1, 2)。腫瘍マーカーは、特異性の高いものに限定したが、むしろ NADM 発見後の治療マーカーとしての有用性が高い。ただし、PSA に関しては、スウェーデンの研究からその有用性が示されており、日本泌尿器科学会も推奨している(3)。

造影 CT がアレルギーなどで不可の場合には、エコーなどでのカバーになるが、非侵襲性の検査であるため年 1 回でも可能であるまた、過去の CT などで IPMN がわがっている場合には、膵臓癌の治療の難易度を考え、MRCP を年 1 回推奨。

1. はじめに

1997年に多剤併用療法が可能になり、HIV感染者の予後は劇的に改善した。しかし、血友病 HIV/HCV感染者に関しては、HIVによる死亡が減ったとはいえ、同時に感染していたC型肝炎を原因とする肝硬変、肝臓癌が大きな問題となっていた。2015年前後からDAAによるC型肝炎治療が可能となり、2016年にはACCにおけるC型肝炎治療は、ほぼ全例終了した。しかし、既に肝硬変に進展していた例においては、頻度が減ったとはいえ、肝臓癌の散発を認めていた(4)。一般のHIV感染者においても、患者の高齢化に伴い、問題は、HIVそのものから、加齢に伴う合併症、特に癌が重要な課題となっていた。この傾向は、海外においても同じであった(5)。

2015年に、患者の高齢化に伴い、HIV感染者、特に血友病 HIV/HCV感染者においてエイズに関連しない癌(NADM)が問題になってくると考え、厚労科研費を申請し2016年に癌スクリーニングの研究班を立ち上げた。実際には、2016年に研究計画の作成及び倫理委員会での審査を経たため、研究が開始されたのは、2016年11月からであった。ACCに通院する血友病 HIV/HCV感染者全員に参加をお願いし、同意の得られた方に参加いただいたので、患者リクルートにおけるバイアスは、ほぼ除外できている。また、Prevalence (有病率)だけでなく Incidence (罹患率)も算出できるよう、3年の研究期間に癌スクリーニングの検査を2回実施した。

第1期目の癌スクリーニング研究において、予想以上の Prevalence と Incidence が明らかになり、今後のNADMへの対応の重要性が認識できた。このため、2019年から2021年にかけてさらに第2期目の癌スクリーニングを行なった。今回の血友病 HIV/HCV感染者のための癌スクリーニングの手引きは、この2回の研究班で得られた結果を広く知っていただくために作成したものであり、全国で血友病 HIV感染者を治療しておられる医療機関の方に参考にさせていただければと考えている。

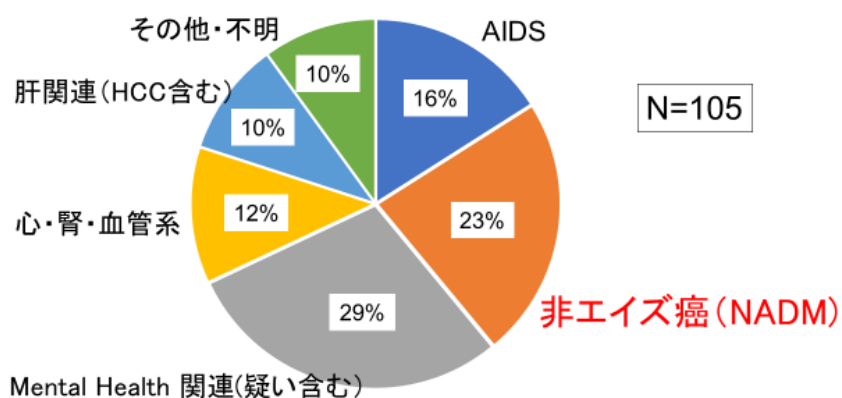
なお、結論をトップページ(Page 4)に持ってきているので、忙しく時間の無い方は、そこだけを読んでいただき、時間のあるときに全体に目を通していただければ幸いです。

2. HIV 感染者全体での癌スクリーニングの重要性

抗 HIV 治療の進歩により予後が改善されたとはいえ、毎年 HIV 感染者の中に死亡者は存在する。その死亡原因を解析することは、現在の問題点を把握する上で重要である。下図は、ACC に登録された HIV 感染者の 2014 年から 2019 年までの死亡原因である。この図を見ると、明らかに現在の死亡原因は、AIDS そのものから NADM、心・腎・血管系、Mental Health 関連に移りつつある事がわかる。

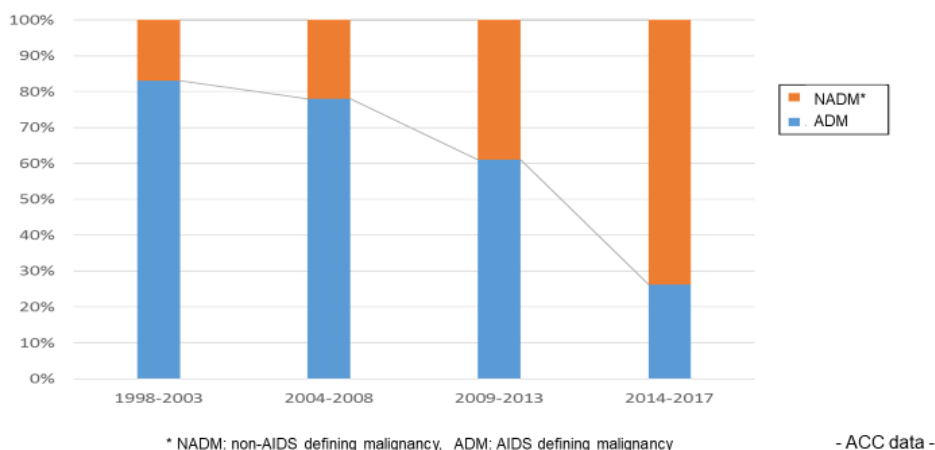
ACCに登録されたHIV感染者2014-2019年6年間の死亡原因

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

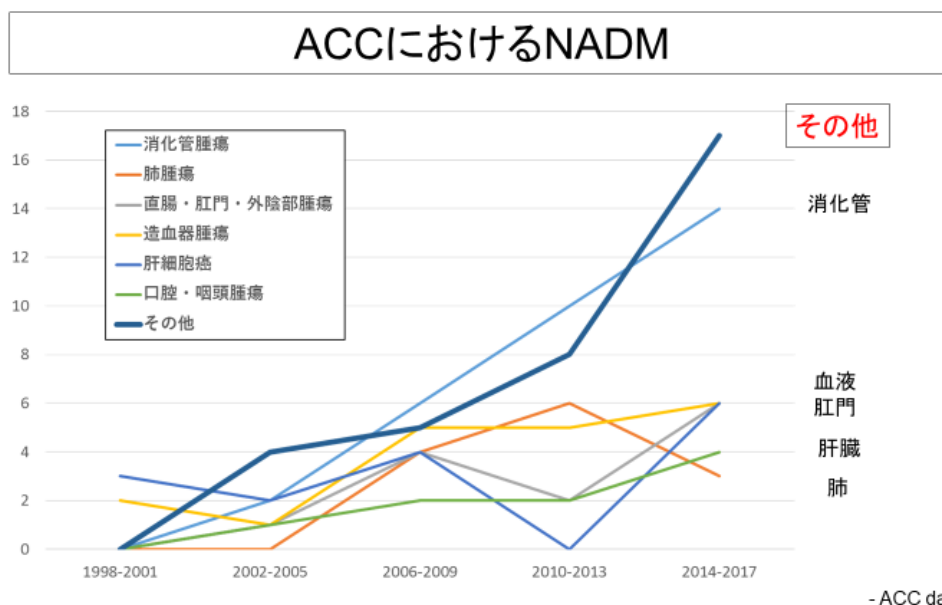


次に、ACC 患者データベースから HIV 感染者における NADM と ADM の比率を見てみると、下図のように近年 NADM が増加していることがわかる。

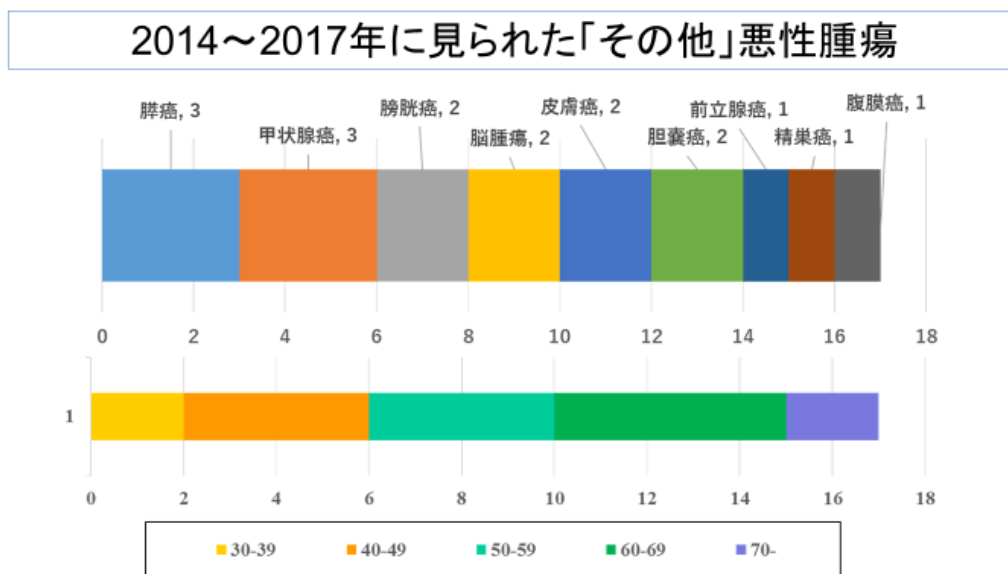
NADM の比率が増加している



それでは、どのような NADM が増加しているのかを解析してみると、消化管の癌とその他に分類される癌の増えていることがわかる。



そこで、その他に分類された NADM を具体的に見てみると、極めて多岐にわたり、各年齢層で発症していた。



各年代層に極めて多彩な腫瘍が発生。どうスクリーニングするか？

- ACC data -

次に、過去 20 年間に消化器内視鏡に登録された HIV 患者 1,001 例を対象に、癌発生をアウトカムとして長期コホート研究を実施した。この解析では、内視鏡に登録というバイアスはあるが、消化管の癌に加え、肝臓癌、肺癌が多かった。さらに、標準化罹患率(HIV 感染者の癌罹患率/日本人の人口統計データに基づく癌罹患率)を算出したところ、日本の一般人口と比較しリスクが高い NADM は、大腸癌、胃癌、肝臓癌と判明した。つまり、血友病を含む日本人 HIV 感染者では、大腸内視鏡検査、上部消化管内視鏡検査、CT 検査を用いたスクリーニングの重要性が判明した。また、胃癌は世界初の知見であり、日本人の高いピロリ菌感染率を反映している結果であった(6)。

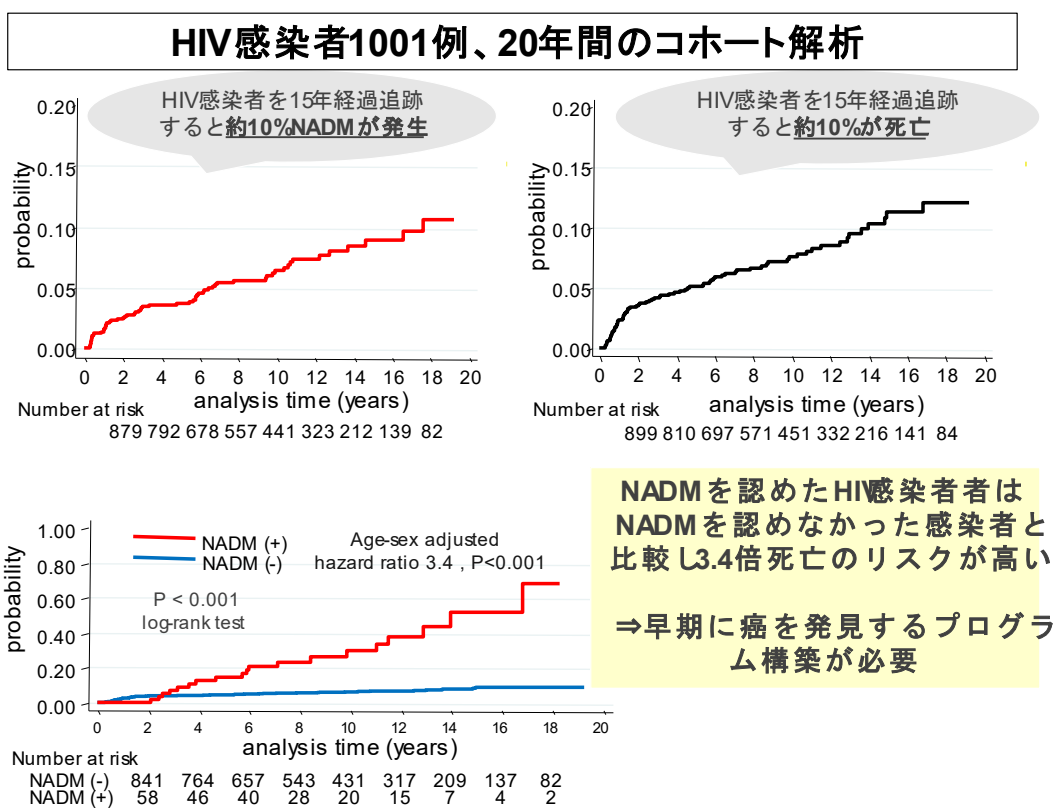
**過去20年間(平均観察期間9年)にHIV感染者に見られた
NADMの種類**

HIV感染者	1,001	標準化罹患比
Non-AIDS defining malignancy (NADM)	61 (6.1%)	
消化器癌	35 (57.3%)	
大腸癌	15	1.9 (1.1-3.0)
胃癌	11	1.8 (1.0-3.1)
肝臓癌	9	4.7 (2.1-8.2)
肺癌	8	
ホジキン病	4	
肛門管癌、口腔内癌	3	
食道癌	2	
膵癌、胆管癌、膀胱癌	4	
皮膚癌、前立腺癌、甲状腺癌、乳癌	4	

Nagata N, et al. BMC Cancer 2018;18(1):1066より一部改変

さらに、このコホートを生存曲線解析で15年間（平均観察期間9年）follow-upすると、HIV感染者の約1割にNADMが発生した。また、同様に1割が何らかの原因で死亡していた。癌を認めたHIV感染者は、癌を認めなかった患者と比較し、3.4倍死亡リスクが高かった。

以上より、HIV感染者の生活の質や予後改善のためには、いかにNADMを早期にみつけ、治療できるかが鍵であり、早期発見プログラムの構築が必要であることが示唆された(7)。



Nagata N, et al. BMC Cancer 2018;18(1):1066より一部改変

そこで、ベースラインの患者情報からその後の NADM 発症の予測因子解析をおこない、予測モデルを作成した。多変量解析で有意となった関連係数から点数付けを上表の様に行うと、5 年後、10 年後の NADM 発症を予測することができた。この結果から、明らかに発癌リスクが上がるのは、3 点以上であり、**40 歳代の血友病 HIV 感染者がこのリスクグループに入る**ことがわかった。

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)
Total	61/ 940			P for trend <0.001
C-statistics: 0.8 (95%CI, 0.8-0.9, P<0.001)				

Nagata N, et al. BMC Cancer 2018;18(1):1066.より一部改変

3. 血友病 HIV/HCV 感染者を対象とした癌スクリーニングの意義

ACC が開設された 1997 年から 2016 年までの 20 年間に血友病 HIV/HCV 感染者に見られた NADM を下表にまとめた。

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年に癌スクリーニングを計画
6. 2017年に癌スクリーニング開始

- ACC data -

2016 年は、癌スクリーニングを計画した年であるため、まだ、この中に癌スクリーニングで見つかった患者は含まれていない。また、2016 年は C 型肝炎に対する DAA 治療が終了した年であり、それまでは C 型肝炎が治癒していた患者は少なかった。このため、14 例の NADM の中で、肝臓癌が半数以上の 8 例を占めた。前半 10 年と後半 10 年に分けると、後半 10 年で NADM が約 2 倍に増えていた。14 例の平均年齢は 46.9 歳と一般での癌年齢に比べ極めて若い年齢であった。この原因として、血友病 HIV 感染者は、①HIV の罹患歴が 40 年近くになり、かつ、②1997 年以前の HIV 治療が不十分で、HIV のウイルス血症を呈し、免疫不全状態であった時期が 15 年前後ある事、③ほぼ全員が HCV に感染していること、などが上げられる。

2016 年当時 ACC に通院していた血友病 HIV/HCV 感染者数は、約 80 名であったが、その平均年齢は 48.7 歳であり、先ほどのリスク因子の解析結果と合わせて考えると、血友病 HIV/HCV 感染者に対し早急に癌スクリーニングを実施する意義があると考えられた。

4. 実施した癌スクリーニングの方法

第1期及び第2期で実施した癌スクリーニングの方法を下図に示す

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 ^{*1}	胃カメラ	便潜血2回 陽性の場合CFを 推奨	AFP, CEA, PSA CA19-9 ^{*2} DUPAN-2 ^{*2} CYFRA ^{*2}
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CF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

第1期では、全身スクリーニングをFDG-PET/CTで行ったが、この時は認知症スクリーニングも同時に実施できないか検討したためにFDG-PETとした。しかし、FDG-PET検査は、偽陽性が多く、癌を否定するのに余分な検査を多く必要とした。このため、第2期では、甲状腺から前立腺までを含む胸腹造影CTとした。また、第1期では、6種類の腫瘍マーカーを検査したが、CA19-9, DUPAN-2, CYFRAに関して非特異的な上昇が多く、第2期ではより特異度の高いAFP, CEA, PSAに絞った。しかし、今回の検討では、腫瘍マーカーの上昇からNADMが発見されることはなく、むしろNADM治療後のマーカーの動きの方が利用価値は高かった。ただし、PSAに関しては、有用性を指示する論文もあり(3)、日本泌尿器科学会も推奨している。

なお、今回は行わなかったが、ピロリ菌の検査は、胃癌発症リスクを推定する侵襲性の低いスクリーニングとして有用である。

今回の研究班の結果から、最終的に推奨する血友病 HIV/HCV 感染者に対する癌スクリーニングは、Page 4 にまとめている。

5. 第1期癌スクリーニングの結果

81例の血友病 HIV/HCV 感染者が登録された。このうち 69 例が FDG-PET/CT 検査を実施した。登録症例の平均年齢は 48.7 歳であった。PET/CT 検査における要精査率は 23.2% (16/69) であり、一般的な FDG-PET 検診受診者の 40 歳代における要精査率約 7% を大幅に上回った。要精査部位は甲状腺、肺、膵臓で、40~50 歳代に集中していた。最終的に 4 例に悪性腫瘍 (甲状腺癌 3 例 [うち一例はフォロー中]、膵神経内分泌腫瘍 1 例) が見付き、**Prevalence(有病率)は 5.8% (4/69) であった**。これらは全て早期癌 (Stage I) であった。FDG-PET/CT 検査ではこの全例に集積があった。一方、FDG は炎症細胞にも集積し、75% (12/16) は偽陽性であったが、以下の様に癌を否定するために侵襲度の高い追加検査が必要であった。

FDG-PET偽陽性であった12例の追加検査

Table 3. False-positive results of FDG-PET in 12 cases

Case #	FDG uptake in	Suspected of	Further examinations
1	Rt lobe of thyroid	Thyroid ca	FNA under thyroid echo
2	Upper esophagus	Esophagus ca	GF, Chest CT
3	End ileum/Pancreas	Colon ca./Pancreas ca	GF, CF, abd CT, and echo
4	Rt lower lung	Lung ca	Chest CT
5	Pancreas	Pancreas ca	GF, MRCP
6	Rt lower lung S6	Lung ca	Chest CT
7	Rt middle lung	Lung ca	Chest CT
8	Rt upper lung	Lung ca	Chest CT
9	Duodenum	Duodenum ca	GF
10	Ascending colon	Colon ca	CF
11	Liver S4	Hepatocellular ca	Abd CT and EOB-MRI
12	Axillary lymph node	Metastasis ca	Abd echo and CT

Abbreviations: ca, cancer/carcinoma; FDG-PET, 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography; FNA, fine needle aspiration; echo, echography; GF, gastric fibroscopy; CF, colon fibroscopy; abd, abdominal; CT, computed tomography; MRCP, magnetic resonance cholangiopancreatography; EOB-MRI, Gd-ethoxybenzyl-DTPA-enhanced magnetic resonance imaging.

腫瘍マーカーは 22% (15/68) で陽性で、DUPAN-2、CYFRA が主なマーカーであった。しかし、すべて偽陽性であった。

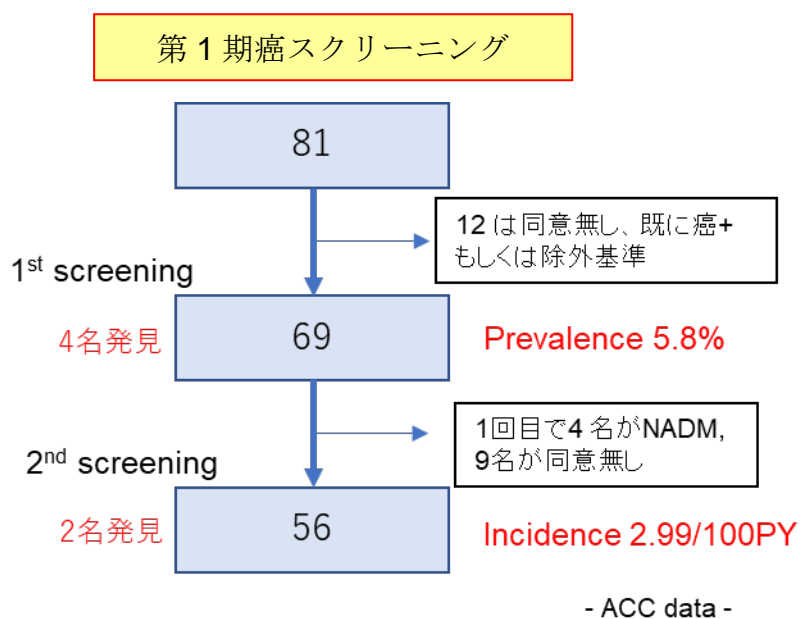
便潜血反応検査は 8 例 (12%、8/67) で陽性であったが、精査で大腸癌は検出されなかった。CF 実施例は、CF の検査の侵襲度の高さから、米国ガイドラインでは 5 年~10 年ごとの検査で良いとされており、Page 4 にもそのように記した (1, 2)。

上部内視鏡では、今回のスクリーニングでは悪性病変の検出はなく、83% (43/52) で胃粘膜萎縮、食道裂孔ヘルニア等が指摘されている。

1 回目のスクリーニングを行った 69 名から、さらに同意の得られた 56 名に対し 2 回目の FDG-PET のスクリーニングを行った。2 回目でのスクリーニングで膵臓癌 1 例と肝臓癌 1 例の 2 例を新たに発見した。1 回目のスクリーニングから 1.2 年の観察期間で (67.2PY) で、NADM の **incidence(罹患率)は、2.99/100PY であった**。

1回目で得られた Prevalence 5.8% と合わせて考えても、血友病 HIV/HCV 感染者の癌発生率は予想以上の高さであった。第1期の詳しい結果は論文にまとめている(8)。

第1期癌スクリーニングのフロー図を以下に示しておく。



6. 第2期癌スクリーニング及び最終結果

第2期には、外部施設から更に8名が加わり、参加者は合計で77名となった。このうち、第1期から通じて8名は1回しか検査を受けていなかったため、少なくとも2回以上の検査を受けたのは(Incidenceの計算対象)69名であった。第1期からの人は、ほとんどが4回の検査を受診した。第1回目のスクリーニング時の平均年齢は、**48.3歳**であった。第1期からの通算で初回の検査でNADM発見は4例であったので、**最終的なNADMのPrevalenceは5.19%**であった。合計で238.97PYのフォローで6例のNADMが新たに発見され、**この集団のIncidenceは、2.51/100PY**となった。

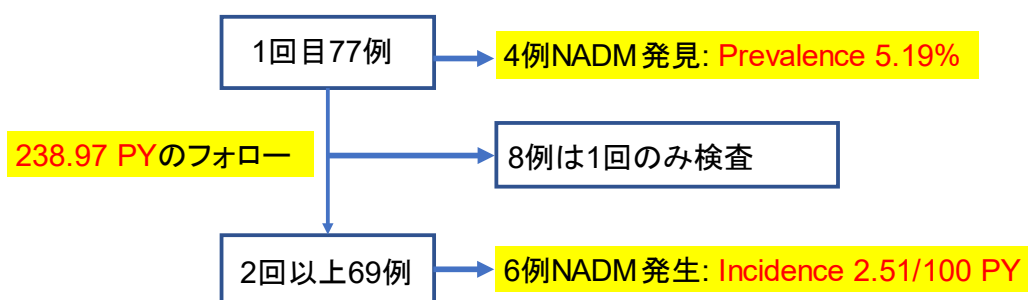
血友病全国調査より、2017年末で718名の血友病HIV感染者が存在した。今回得られたPrevalenceおよびIncidenceを当てはめると、現在全国で**未診断のNADM患者約40名と毎年約20名の新規NADM患者**がでていと予測される。

血友病HIV/HCV感染者に対する癌スクリーニングの重要性が再確認された。

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**



- ACC data -

今回の癌スクリーニング実施期間中に発見された10例の2022年8月現在のNADMの状況を発見年と共に示す。

初回スクリーニングで症例1～症例4が、その後症例5から症例10までの6例が発見された。DAA治療でC型肝炎は治癒しているが、まだ、肝臓癌の発生率は多く注意が必要である。

癌スクリーニングの結果						
	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・治癒				
2	甲状腺濾胞癌	手術		再発・手術	治癒	
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・治癒				
5	膵臓癌		手術	転移・再発	死亡	
6	肝臓癌		手術・治癒			
7	肝臓癌				手術・治癒	
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・治癒

- ACC data -

最終的なまとめを以下に示す。

癌スクリーニング研究のまとめ

- 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。
- 5年間で77名から10例のNADMが発見された。
- 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。
- 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。
- 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。

- ACC data -

7. 結 語

HIV 感染者の死亡原因は、発見から 40 年で明らかに変わってきている(9)。HIV 感染者、特に血友病 HIV/HCV 感染者にとって NADM の重要性が増してきているといえる。

今回 2 期 6 年で得られた結果を更に強固なものにするため、血友病 HIV/HCV 感染者に対する癌スクリーニング研究の第 3 期目が厚労科研 ACC 渡辺恒二主任研究者のもとで継続されることになった。

血友病HIV/HCV感染者に対する癌スクリーニング

1. なぜ？

血友病HIV/HCV感染者に限らず、近年HIV感染者の高齢化によりHIVに関連しない癌が増加し、主要な死亡原因になりつつある。

2. 疫学データは？

消化管の癌が多いが、それ以外にも多彩な癌が診断されている。
Incidence=2.51/100PY, Prevalence=5.19%

3. 何を誰に？

疫学データや今回の癌スクリーニングの結果から、消化管スクリーニングと胸腹造影CT(甲状腺と前立腺を含む)を主体とした検査を全員に推奨。

8. 文献

1. US Preventive Services Task Force. Screening for Colorectal Cancer US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA. 325(19):1965-1977, 2021.
2. Lieberman D, Holub JL, Morris CD, *et al.* Low rate of large polyps (>9 mm) within 10 years after an adequate baseline colonoscopy with no polyps. Gastroenterology. 147(2): 343-350, 2014.
3. Hugosson J, Carlsson S, Aus G, *et al.* Mortality results from the Göteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. Lancet Oncol. 11(8):725-32, 2010.
4. Oka S, Ikeda K, Takano M, *et al.* Pathogenesis, clinical course, and recent issues in HIV-1-infected Japanese hemophiliacs: a three-decade follow-up. Global Health & Medicine. 2 (1); 9-17, 2020. (Review)
5. Smith CJ, Ryom L, Weber R, *et al.* Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): a multicohort collaboration. Lancet. 384: 241-248, 2014.
6. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, *et al.* *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. N Engl J Med. 345 (11): 784-789, 2001.
7. Nagata N, Nishijima T, Niikura R, *et al.* Increased risk of non-AIDS-defining cancers in Asian HIV-infected patients: a long-term cohort study. BMC cancer. 18 (1); 1066, 2018.
8. Oka S, Ogata M, Takano M, *et al.* Non-AIDS-defining malignancies in Japanese hemophiliacs with HIV-1 infection. Global Health & Medicine 1(1): 49-54, 2019.
9. Oka S. AIDS at 40th: The progress of HIV treatment in Japan. Global Health & Medicine 4(1): 1-8, 2022.