200932008A（1/2）

厚生労働科学研究費補助金

エイズ対策研究事業

HIV 関連 Lipodystrophy の克服に向けて

(H20-エイズ-一般-001)

平成 21 年度　総括・分担研究成果報告書

研究代表者　秋田定伯

平成 22 年　(2010 年)　3 月

目次

I.　はじめに　秋田定伯　・・・・・1ページ

II.　班構成　・・・・・3ページ

III.　総括研究代表研究報告書

HIV関連Lipodystrophyの克服に向けて　・・・・・7ページ～16ページ
秋田定伯（長崎大学病院　形成外科）

IV.　分担研究報告書

1．薬剤量と臨床症状の評価　・・・・・19ページ～22ページ
白阪琢磨
（独立行政法人国立病院機構　大阪医療センター HIV/AIDS先端医療開発センター）
吉野宗宏　（独立行政法人国立病院機構　大阪医療センター　薬剤科）

2．Lipodystrophyは過去の病気ではない　・・・・・23ページ～27ページ
菊池　嘉　（国立国際医療センター　戸山病院　エイズ治療・研究開発センター）

3．脂肪移植評価のための動物実験モデルの作成　・・・・・28ページ～30ページ
山本有平（北海道大学　大学院院医学研究科　形成外科）
古川洋志（北海道大学　大学院院医学研究科　形成外科）
大芦孝平（北海道大学　大学院院医学研究科　形成外科）

4. 脂肪由来細胞の分離と細胞生物学的検討　・・・・・31ページ～35ページ
山下俊一（長崎大学　大学院医歯薬学総合研究科　原研細胞）
鈴木啓司（長崎大学　大学院医歯薬学総合研究科　原研細胞）

5. ＨＩＶ関連リポディストロフィーにおける顔面および
体幹部皮下脂肪のＣＴ解析に関する研究　・・・・・36ページ～39ページ
上谷雅孝　（長崎大学　大学院医歯薬学総合研究科　放射線科）

6. ①血管茎付遊離脂肪移植術の有効性、demeritの臨床検討
②血友病治療関連ＨＩＶ患者に対する一般総合病院における術後管理の問題
・・・・・・40ページ～44ページ
藤岡正樹（国立病院機構　長崎医療センター　形成外科）

7. ＨＩＶ関連Lipodystrophyに対する脂肪幹細胞移植と創部管理について
・・・・・・45ページ～46ページ
吉本　浩（長崎大学病院　形成外科）

8. 臨床評価：　周術期管理の評価　・・・・・・47ページ～53ページ
宮崎泰司（長崎大学　大学院医歯薬学総合研究科　血液内科）
今西大介（長崎大学　大学院医歯薬学総合研究科　血液内科）

V.　研究成果の刊行に関する一覧表

Vi.　研究成果の刊行物・印刷物

はじめに

当研究班では平成２０年度から、HAART 療法などで長期間治療している HIV 感染者（患者さん）に合併すると報告されているリポディストロフィー（Lipodystrophy）のわが国における実態と HIV 感染者（患者さん）での四肢・顔面・体幹皮下脂肪の全身分布について容量３次元 CT を用いて基礎収集し、臨床検討、写真撮影と共に、身体内での分布と質的な違いを明らかにし、治療（自家脂肪幹細胞を用いた再生医療）へと展開しております。

平成 21 年度は 2 年目となりますが、本報告書には、臨床例の多い、国立病院機構大阪医療センターから薬剤量と臨床症状評価についてご報告頂き、同じく国立国際医療センターからは自験例の症例報告といただいております。

基礎的・基盤的研究として脂肪移植の移植評価を目的として、動物モデル研究を北海道大学から、脂肪由来細胞分離と細胞生物学的検討を長崎大学からご報告いただいております。

また、本研究の 2 つの柱のうち、脂肪 CT を用いた実態解析と脂肪由来幹細胞移植に関連した周術期管理及び評価、手術の実際について長崎大学から、術後継続治療の評価として国立長崎医療センターから各々の項目に従ってご報告いただきました。

今後とも、社会生活の制御や社会生活の質の低下を引き起こしている顔面の脂肪萎縮や、詳細な臨床像の検討と治療法（特に自家脂肪由来幹細胞移植術）の安全性と効果を長期的に検討する必要があると考えられます。

平成 22 年　3 月
秋田定伯　（長崎大学病院　形成外科）

研究班　構成

研究代表者　秋田定伯　（長崎大学病院　形成外科）

研究分担者　白阪琢磨
（独立行政法人国立病院機構　大阪医療センター HIV/AIDS 先端医療開発センター）

吉野宗宏　（独立行政法人国立病院機構　大阪医療センター　薬剤科）

菊池　嘉　（国立国際医療センター　戸山病院　エイズ治療・研究開発センター）

山本有平　（北海道大学　大学院院医学研究科　形成外科）

山下俊一　（長崎大学　大学院医歯薬学総合研究科　原研細胞）

上谷雅孝　（長崎大学　大学院医歯薬学総合研究科　放射線科）

藤岡正樹　（国立病院機構　長崎医療センター　形成外科）

吉本　浩　（長崎大学病院　形成外科）

宮崎泰司　（長崎大学　大学院医歯薬学総合研究科　血液内科）

研究協力者　古川洋志（北海道大学　大学院院医学研究科　形成外科）

大芦孝平（北海道大学　大学院院医学研究科　形成外科）

鈴木啓司（長崎大学　大学院医歯薬学総合研究科　原研細胞）

今西大介（長崎大学　大学院医歯薬学総合研究科　血液内科）

総 括 研 究 報 告 書

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）
代表総括研究報告書
HIV 関連 Lipodystrophy の克服に向けて
平成２１年度　代表総括研究報告書

研究代表者：　　秋田定伯
所属・職名：　長崎大学病院　形成外科・助教

研究要旨

HIV感染者における多剤併用療法（HAART）の開発を初めとする薬物療法は、感染者の臨床経過および予後を大きく改善してきた。しかし長期間の薬剤療法はインスリン抵抗性、脂質代謝異常、体内脂肪分布異常など新たな問題を生じてきている。体型・顔貌に関わる脂肪の蓄積異常によって引き起こるとされるLipodystrophyの中でもリポアトロフィー（脂肪萎縮）とリポデイポジッション（脂肪蓄積）は、外科的治療の対象となるが、顔面など露出部位に対して、身体の他の部位（体幹、大腿　など）から脂肪吸引法により脂肪組織を取り出し、閉鎖回路での精製過程を経て、培養などを用いずに、脂肪増量が術後数ヶ月の経過が認められた。また、取り出された脂肪由来幹細胞の増殖性、分化能についてin vitro解析を検討している。現在多くの治療患者を有する医療施設でも一定の割合でリポディストロフィー患者は存在しており、今後の疫学的視点からの解析が必要になってくると考えられる。
術後患者の出血対策として、血液内科専門的見地からの“二次性”出血対策、更に地域内連携病院としての国立長崎医療センターでの継続入院体制整備、現行広く行われている血行を維持した組織移植と無血行の脂肪組織移植との比較などin vivo での検討を加え、より効果的な診断・治療体制を確立しつつある。

A．研究目的

本研究は、抗 HIV 剤の長期的投与によって引き起こされると考えられる HIV 関連 Lipodystrohpy(以下 Lipodystrophy)の治療を目標とする。欧米での文献は散見されるものの、わが国においては、Lipodystrophy の脂肪減少、体幹の脂肪蓄積などの異常・問題点の詳細な検討はなされていない。特に、近年 HAART(療法)などの多剤併用薬物療法により延命、予後改善、臨床症状の改善を認めつつも、特に高頻度に発生するとされる顔面等露出部位の皮下脂肪萎縮は顔貌の悲壮感を増強するのみならず、二次的な抑うつ状態を引き起こすため社会的問題となっており、長期的な副作用として、克服すべき課題と考えられる。また、抗 HIV 薬剤による機序、休薬・薬剤変更などのコフ

ォート研究、比較対象研究はみられなく基礎的な臨床評価はなされていないため臨床への基盤的展開研究が望まれる。一般的な手技の過剰皮下脂肪の切除、吸引法などによる減量と脂肪細胞・組織移植による皮下組織の増量、自家脂肪幹細胞（皮下脂肪組織の吸引採取と幹細胞移植手術を一回で実施）などによる移植細胞治療を客観的評価法を共に確立し、生活の質を高めるbody image改善確立のための臨床応用研究を提案し、特に血友病患者さんで問題となる周術期二次出血対策など移植・再生医療の確立、遠隔地患者対応の医療体制整備と社会啓発活動を推進する。

B．研究方法

頭頚部、体幹部の臨床調査、容量三次元CT画像での皮下脂肪組織の分布、（半）定量組織量、皮下との関連を研究代表者及び研究分担者施設、関連施設で倫理委員会の承認の下、収集し、平成20年度来の中長期検査例の経時変化の検討と女性（血友病二次感染者）など特殊例の収集（合計１８名）、脂肪萎縮例に対する脂肪幹細胞移植の実施（３０歳代と４０歳代の２名）と脂肪幹細胞培養による対照脂肪幹細胞との対比実験、動物実験を用いた血流と脂肪萎縮・生着性の検討、臨床例での皮下組織（脂肪）の経年変化検討する。

（倫理面への配慮）

施設内倫理委員会でCT画像収集のインフォームドコンセント、同意書取得、脂肪幹細胞移植の倫理委員会承認、画像データ、臨床写真の公開に当たり各患者さんからの承認及び再承認収集を行った。

C．研究結果

分担施設で服薬機関平均9年、d4Tなど NRTI 服用を含む組み合わせが多いこと、血清脂肪値の上昇を認めた。脂肪移植の手法による相違を明らかにするため、動物実験にて同一ラット内での脂肪組織に対する血流の違いによる術後の脂肪組織の変化を検討し、従来法として脂肪由来幹細胞による方法との比較基盤となった。これまでの臨床治療例における皮下組織（軟部組織）血管茎付組織移植 19例の検討では効率に術後萎縮が引き起こされる放射線照射例以外で 17．6%の脂肪萎縮を認めており、Lipodystrophy における脂肪萎縮方法として、これまでの血流付加した組織移植以外の方法を考慮すべきであると推察された。高度の顔面萎縮を伴い抗HIV剤としてNRTI、PIを服用した３０歳代血友病AのHIV/HCV重複感染患者さんに自家脂肪幹細胞移植（吸引脂肪25gから500,000個細胞を10g脂肪吸引組織と共に、患者さん頬部鼻唇溝陥凹部に注入移植）し、術後3ヶ月で著明な臨床症状の改善と容量三次元 CT での解析で移植部位に一致して脂肪組織が経時的に増加していることを認めた（術前比較で術後1ヶ月で430 %、術後3ヶ月で480 %）。本例は血友病を基礎疾患としていたため、周術期・術後「二次出血」対策も分担研究者と共に充分な対策をとった。手術から得られた脂肪幹細胞を分離培養改良し、完全無血清培養法を確立した。同方法を用い、HIV 患者さん由来の脂肪幹細胞を1例、放射線皮膚潰瘍患者由来の脂肪幹細胞4例を、長期培養株として樹立することに成功した。HIV 患者さん由来脂肪幹細胞がそれ以外の脂肪幹細胞と異なる性質を示す指標は見当たらなかった。更に高度の顔面萎縮を伴い抗HIV剤としてNRTI、PIを服用した40歳代　血友病A HIV/HCV重複感染患者さんに自家脂肪幹細胞移植（吸引脂肪200gに

3,900,000 個細胞を 77g 脂肪吸引組織と共に、患者さん鼻上口唇、頬部鼻唇溝、耳下腺部陥凹部に注入移植)し、術後 1 ヶ月で著明な臨床症状の改善と容量三次元 CT での解析で移植部位に一致して脂肪組織が経時的に増加していることを認めた。血友病性の術後出血対策、管理については第一例目と同様の管理を行った。また、細胞質に脂肪滴を包含する脂肪細胞への分化誘導能を比較検討したが、HIV 患者由来脂肪幹細胞に特徴的な差異は認められなかったため、抗 HIV 剤接触環境の影響が Lipodystrophy の原因と示唆された。

D．考察

服薬内容と Lipodystrophy は各患者の服薬パターン、期間などが複雑であるが一定の傾向を認めており、長期間内服で Lipodystrophy を認めると推察された。今後臨床スコア化により定量化した後、エイズ拠点病院などへのアンケート調査も必要と思われた。2 例のみであるが、自家脂肪幹細胞移植は安全で効果的であり、臨床的にも容量 CT を用いた容積計測上も有用であった。更なる症例の蓄積と中長期の経過観察が重要となると考えられた。臨床上で単純な皮下組織移植と比較しての有用性が示唆された。脂肪幹細胞と抗 HIV 薬剤との環境条件設定などで検討が必要であると思われた。

E．結論

臨床症状と容量 CT を用いた Lipodystrophy の程度はある程度正の相関を示すが、更に臨床例の蓄積が必要である。簡便な臨床スコアでの評価で Lipodystrophy の程度をわが国の実態として検討する必要があり、分担研究者施設を中心に展開し、更にエイズ拠点病院へ啓発の必要がある。脂肪組織の手術による増量は、血流に依存するが、充分な血流付加であっても組織移植では術後吸収が問題となる。自家脂肪由来幹細胞移植は簡便でドナー部への侵襲も少なく、血友病患者さんであっても充分な周到な周術期対策で対応可能である。抗 HIV 剤と HIV 患者由来脂肪幹細胞の環境条件の検討は病因につながる可能性がある。

F．健康危機情報

なし

G．研究発表

1．論文発表

1. 境　隆博、田崎　公、倉富英治、中野　基、安楽邦明、秋田定伯、矢野浩規、田中克己、平野明喜
8 字真皮縫合法の検討
形成外科　52: 451-456, 2009

2. Akita S, Akino K, Yakabe A, Tanaka K, Anraku K, Yano H, Hirano A.
A basic fibroblast growth factor is beneficial for post-operative color analysis In split-thickness skin grafting. Wound Repair Regen., in press

3. Akita S, Akino K, Hirano A, Ohtsuru A, Yamashita S.
Mesenchymal stem cell therapy for cutaneous radiation syndrome. Health Physics, in press.

4. 秋田定伯
【Regenerative Medicine　期待される 21 世紀の新しい医療】 感覚器・皮膚・粘膜
皮膚の再生医療の実際と課題
綜合臨床　58: 118-123, 2009

5. 秋田定伯
最新の創傷治癒・創傷治療
治療　91: 255-263, 2009

6. 秋田定伯、平野明喜
特集　口唇裂二次修正術　2.鼻翼基部顎裂骨移植の有用性
PAPER 28: 30-37, 2009

7. 秋田定伯
【特集】細胞増殖因子と創傷治療　白血病抑制因子(LIF)
形成外科　52: 491-499, 2009

8. 秋田定伯
【ケロイド・肥厚性瘢痕瘢痕の最新の治療】ケロイド・肥厚性瘢痕瘢痕の評価・分類　国際比較
PEPARS 33: 1-6, 2009

9. 秋田定伯
【血管奇形の治療戦略】静脈奇形の硬化療法　硬化剤の選択について
形成外科　52: 1161-1171, 2009

10. 秋田定伯
特集「創傷治療」プライマリ・ケアで対処できる多種多様な“キズ”とその最新知見！　編集　秋田定伯、南山堂、東京、2009 年、195 ページ

11. Akita S
Editorial, “Progress in Bioengineered Alternative Tissue”, Journal of Wound Technology, Editor, Akita S, Editions MF, Paris, 2009, 79 pages

２．学会発表
1. 秋田定伯、今泉敏史、秋野 公造、平野明喜
間葉系幹細胞を用いた神経再生と創傷治癒
第 1 回日本創傷外科学会　（東京）、1 月 17 日、2009 年

2. 秋田定伯
HIV 関連 Lipodystrophy の克服に向けて
平成 20 年度厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業成果発表、東京、2 月 20 日、2009 年

3. 秋田定伯、秋野 公造、大津留　晶、山下俊一
難治性放射線潰瘍に対する自家脂肪組織由来幹細胞の開発臨床研究
原子力安全委員会　原子力施設等防災専門部会　被ばく医療分科会第 21 回 会合、4 月 14 日、東京、虎ノ門三井ビル

4. 秋田定伯、草竹兼司、平野明喜
頭蓋顔面領域の血管奇形エコーガイド下硬化療法と顔面部再建について
第 52 回日本形成外科学会　（口演）（横浜）、4 月 22 日-24 日

5. Akino K, Imaizumi T, Hirano A , Akita S, Role of SHC signaling protein in neural differentiation and mesenchymal stem cell wound healing.
Wound Healing Society, Dallas, April 26-29, 2009

6. Akita S, Akino K, Kinoshita N, Hirano A, Yamahita S.
Role of mesenchymal stem cells in radiation injuries.
Wound Healing Society, Dallas, April 26-29, 2009

7. 秋田定伯
当科における血管奇形の治療戦略
第３７回日本血管外科学会　（パネル）（名古屋）、5 月 14 日、2009 年

8. Akita S
Learning in wound care form the Japanese perspective (Plenary lecture)
19th EWMA, Helsinki, plenary lecture, May 20-22 , 2009

9. Akita S
How to diagnose and treat aged difficult wounds.
European Academy of Wound Technology, Elancourt, July 6-8, 2009

10. 秋田定伯
静脈奇形の症状と治療
第 1 回血管腫・血管奇形講習会、教育講演、札幌、7 月 17 日、2009 年

11. Akita S, Akino K, Kinoshita N, Hirano A, Yamashita S.
Mechanism and treatment with mesenchymal stem cells in radiation injuris.
ETRS/WHS joint meeting, Limoges, August 25-29, 2009

12. 秋田定伯、秋野公造、平野明喜、大津留　晃、山下俊一
自家脂肪組織由来幹細胞を用いた放射線障害の再生医療.
第 13 回放射線事故医療研究会、招待講演、札幌、9 月 5 日、2009 年

13. 秋田定伯、吉本　浩、古川洋志、藤岡正樹、平野明喜、山本有平、山下俊一
放射線、ＨＩＶ関連リポディストロフィー克服に向けて-脂肪由来幹細胞移植の有用性-
第 18 回日本形成外科学会　基礎学術集会、シンポジウム、10 月 2 日、2009 年

14. 大芦孝平、秋田定伯、古川洋志、中島正洋、平野明喜、山本有平
HIV 関連リポディストロフィー克服に向けて-移植脂肪の血流と生着率の関係評価のための動物実験モデル作成-
第 18 回日本形成外科学会　基礎学術集会、パネルデイスカッション、10 月 2 日、2009 年

15. 木下直志、津田雅由、Rodrigo Hamuy、平野明喜、秋田定伯
ミニブタモデルを用いたエクスパンダーと放射線照射に対する bFGF の放射線防護効果の検討
第 18 回日本形成外科学会　基礎学術集会、10 月 1 日、2009 年

16. Akita S, Kusatake K, Hirano A.
Efficacy of sclerotherapy-based reconstruction for craniofacial vascular malformation.
19th Japan-China Plastic Surgery Joint meeting, Yokohama, October 5, 2009.

17. Akita S
Bioengineered alternative tissues.
North American Academy of Wound Technology, Norwalk, October 27, 2009.

18. 大芦孝平, 秋田定伯, 古川洋志, 中島正洋, 平野明喜, 山本有平:遊離脂肪移植と血管柄付き脂肪弁移植の生着率を評価するための動物実験モデル作成を目指して.
第36回日本マイクロサージャリー学会学術集会, 徳島県, 2009. 10. 22

19. 秋田定伯
わが国のＨＩＶ関連リポディストロフィーの実態と治療展望
第 23 回日本エイズ学会、サテライトシンポジウム、10 月 27 日、2009 年

20. 大芦孝平、秋田定伯、中島正洋、平野明喜、山本有平
脂肪移植方法による移植後吸収の変化の検討
第 23 回日本エイズ学会、サテライトシンポジウム、10 月 27 日、2009 年

21. Akino K, Imaizumi T, Hirano A , Akita S,
Role of the neural adaptor protein, Shc, on mesenchymal stem cell wound healing and scar process.
第 39 回日本創傷治癒学会　Japan-Korea Joint session、指名講演、東京、12 月 9 日、2009 年

22. 大芦孝平, 秋田定伯, 古川洋志, 中島正洋, 平野明喜, 山本有平:脂肪組織移植と血流の関係についての動物実験.
第79回日本形成外科学会北海道地方会, 北海道, 2010. 2. 13

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定も含む。）

１．特許取得

なし

２．実用新案登録

なし

３．その他

なし

サテライトシンポジウム1

HIV合併症対策について

平成21年11月26日（木曜日）

午後5時10分～午後7時10分

第3会議場（国際会議場）

座長：菊池　嘉（国立国際医療センター　戸山病院
エイズ治療・研究開発センター　臨床研究開発部長）

主催：財団法人　エイズ予防財団

シンポジスト

白阪 琢磨（独立行政法人国立病院機構 大阪医療センター
HIV/AIDS先端医療開発センター長）
「HIV診療の現状と課題」

兼松 隆之（長崎大学　移植・消化器外科　教授）
「HIV／HCV重複感染対策としての肝移植」

大芦 孝平（北海道大学　形成外科）
「脂肪移植方法による移植後吸収の変化の検討」

秋田 定伯（長崎大学　形成外科　講師）
「わが国のHIV関連Lipodystrophy（リポディストロフィー）の実態と治療展望」

エイズ対策研究事業（秋田班）成果発表会

平成22年3月20日（土曜日）

午前9時～午前11時

北海道大学　医学部　臨床大講堂

主催：財団法人　エイズ予防財団

プログラム

開会の挨拶　9:00～9:05

9:05～9:25

1.大阪医療センターにおける抗HIV剤とリポディストロフィーの関連性の検討

国立病院機構大阪医療センター　薬剤科
国立病院機構大阪医療センター　HIV/AIDS先端医療開発センター

吉野宗宏、白阪琢磨

9:25～9:45

2.脂肪由来幹細胞の増殖性:分化能と機能評価

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科　原爆後障害医療研究施設
分子医療部門分子治療研究分野

山下俊一、鈴木啓司

9:45～10:05

3.脂肪移植の際の血流と生着率の関係について

北海道大学大学院医学研究科　形成外科
北海道大学病院　形成外科

大芦孝平、古川洋志、山本有平

休　憩　10:05～10:20

10:20～10:40

4.血友病患者における自家脂肪由来幹細胞移植時の周術期管理について

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科　原爆後障害医療研究施設
分子医療部門分子治療研究分野
長崎大学病院　血液内科

今西大介、宮崎泰司

10:40～11:00

5.脂肪由来幹細胞を用いたHIV関連リポディストロフィーの治療

長崎大学病院　形成外科

秋田定伯、吉本　浩

閉会の挨拶　11:00～11:05

分 担 研 究 報 告 書

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）
HIV 関連 Lipodystrophy の克服に向けて
平成２１年度　分担研究報告書

臨床評価：薬剤量と臨床症状の評価

分担研究者：　白阪琢磨　独立行政法人国立病院機構大阪医療センター
臨床研究センター　エイズ先端医療研究部長
吉野宗宏　独立行政法人国立病院機構大阪医療センター
薬剤科　調剤主任

研究要旨

抗 HIV 療法の進歩によって HIV 感染症は慢性疾患となったが、抗 HIV 薬の短期、長期の副作用の出現は服薬者を苦しめている。患者自身の生命予後に関与しないと考えられる副作用の場合、それらの副作用について医療者はともすれば軽視しがちである。しかし、副作用を患者の QOL の視点から評価する事も重要である。Lipodystrophy はプロテアーゼ阻害薬を代表とする抗 HIV 薬の長期服用で出現するとされている副作用である。Lipodystrophy は抗 HIV 薬の脂肪代謝異常の現れとされており、Lipodystrophy の背景にある脂肪代謝異常の医学的対応は重要視されてきた。一方、Lipodystrophy 自体は生命予後への影響が少なく、医学的問題とあまりされて来なかったが、患者 QOL の視点からは軽視できない。これまでわが国における Lipodystrophy の実態や臨床評価に関する調査もされていないので、今回、わが国における臨床評価のための調査を行う。

A．研究目的

前年度、Lipodystrophyの実態と原因薬剤を明らかにするために外来通院患者を対象に広義のLipodystrophy（lipoatrophyを含む）の有無を評価し、該当患者の薬歴等を診療録から調査した。Lipodystrophyが観察された患者は42名であり、長期間の服薬、d4Tなどのジデオキシヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬を含む組み合わせが多く、血清脂肪値などの上昇例も多い傾向結果が得られた。今年度は研究成果を踏まえて、患者のQOLに大きく関与すると考えられるLipodystrophyの実態について予備調査を実施した。

B．研究方法

前年度同様に、外来担当看護師の主観により広義のLipodystrophy（lipoatrophyを含む）を認める患者42名を対象にLipodystrophyの実態について、受診時に聞き取り調査を実施した。
調査内容は、Lipodystrophyの自覚の有無、出現部位、進行状況、困っている事項、今後の治療への期待について問診した。
（倫理面への配慮）

研究の実施にあたっては疫学研究に関する倫理指針を遵守し、研究対象者に対する人権擁護上の配慮、研究方法による研究対象者に対する不利益、危険性の排除に留意した。

C．研究結果

1．調査を実施した患者は、H22.1末現在、42名中14名（33%）であった。調査は現在も実施中である。

2．患者背景

平均年齢49.4歳（37歳－83歳）、性別（男性13名、女性1名）、感染経路別（血液製剤由来3名、性感染11名）、HAART服薬期間：平均3629日（前医での服薬期間は含めていない）であった。

3．調査内容

①Lipodystrophy自覚の有無：14名（100%）がHAART開始以前に比べやせを自覚していた。うち5名（36%）は脂肪の蓄積も自覚していた。

②出現部位（重複回答含む）：顔面 11名（79%）、足部 9名（64%）、腕部 8名（57%）、臀部 8名（57%）、腹部 8名（57%）であった（図1）。

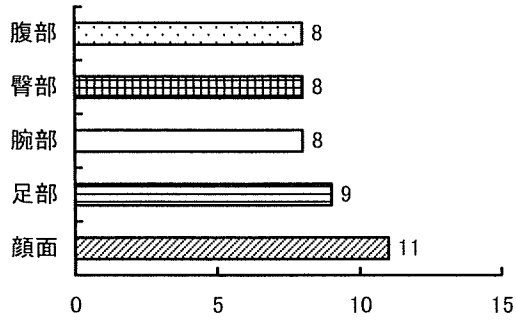

図1.出現部位　n=14

③進行状況：11名（79%）は原因がHAART治療によるものと考えており、5名（36%）は現在も症状が進行していると自覚していた。

④困っている事項（重複回答含む）：人目を気にする 9名（64%）、服のサイズに困る 5名（36%）、長時間座れない 3名（21%）、他人から指摘を受ける 2名（14%）など様々であった（図2）。

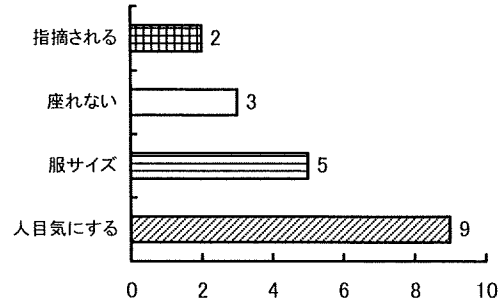

図2．困っている事項　n=14

⑤今後の治療への期待：治療薬の開発 8名（57%）、形成手術の進歩 3名（21%）、期待していない 3名（21%）であった（図3）。

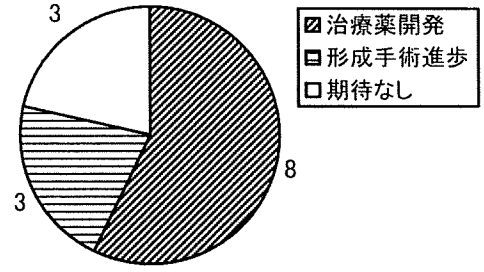

図3．今後の治療への期待　n=14

D．考察

1．調査を実施した患者すべてが、顔面 、足部 、腕部、臀部、腹部など広

範囲にわたる、やせ及び脂肪の蓄積を自覚しており、HAART服薬期間、薬剤との関連性が推察された。
２．困っている事項については、外観・体型の変化に伴う、患者のQOLの低下が推察された。
３．治療への期待として、患者は治療薬の開発を望む一方、形成手術に期待する印象もあった。
４．今後は、対象範囲を拡げ、詳細なLipodystrophyの実態について検討する必要があると考えた。
５．Lipodystophyの簡便で客観的な評価方法の開発が望まれる。

Ｅ．結論

当院通院患者で外来担当看護師の主観的評価により、14例の患者にLipodystrophyの実態を調査した。Lipoatrophyの自覚は、顔面を中心とした体幹の広範囲にわたっており、人目を気にするなどQOLの低下が推察された。患者は治療について新薬の開発を期待しているが、形成手術による新たな治療にも期待することが確認できた。

今後は前年度の研究で、Lipodystrophyの原因と考えられたd4Tなどを含むHAARTを長期服薬した症例について、客観性の高い評価方法を用いて、詳細な解析を行って行きたいと考える。

Ｆ．健康危機情報

無し

Ｇ．研究発表

１．論文発表

吉野宗宏、矢倉裕輝、桒原健、坂東裕基、小川吉彦、矢嶋敬史郎、谷口智宏、大谷成人、富成伸次郎、渡邊大、上平朝子、白阪琢磨：硫酸アタザナビルの血中濃度が高値の患者を対象とした、ATV/rからATV400へのスイッチ臨床試験結果、日本エイズ学会誌 11:50-53,2009

吉野宗宏、矢倉裕輝、桒原健、坂東裕基、小川吉彦、矢嶋敬史郎、谷口智宏、大谷成人、富成伸次郎、渡邊大、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨：ロピナビル・リトナビル配合剤（LPV/r）の１日２回から１日１回投与へのスイッチ臨床試験結果、日本エイズ学会誌 11:80-84,2009

２．学会発表

Takuma Shirasaka, Y. Yamamoto, K. Fukutake , T. Odawara, T.,Nakamura, M. Negishi, A. Ajisawa. The Incidence of Skin Pigmentation in Japanese HIV-Infected Patients Receiving TDF/FTC., THE 9th International Congress on AIDS in Asia and the Pacific, Indonesia, Aug.2009

白阪琢磨：国立大阪医療センターにおける代替薬としての ATV200mg の検討。第 23 回日本エイズ学会学術集会・総会、愛知、2009 年 11 月

白阪琢磨：HIV 診療の現状と課題。第 23 回日本エイズ学会学術集会・総会、愛知、2009 年 11 月

Munehiro Yoshino : Evaluation of Renal Function in Long-term Tenofovir Treatment among Japanese HIV-infected patients.,THE 9th International Congress on AIDS in Asia and the Pacific,Indonesia, Aug.2009

吉野宗宏：エファビレンツ投与患者における治療継続と中断に関する検討 第23回日本エイズ学会学術集会・総会、愛知、2009年11月

吉野宗宏：Tenofovir 長期投与における腎機能の評価（第3報）第23回日本エイズ学会学術集会・総会、愛知、2009年11月

上平朝子、吉野宗宏、渡邊大、宮成伸次郎、谷口智宏、矢嶋敬史郎、小川吉彦、坂東祐基、矢倉裕輝、笠井大介、西田恭冶、白阪琢磨：当院における新規抗 HIV 薬（Raltegravir,Etravirine）の使用経験。第23回日本エイズ学会学術集会・総会、愛知、2009年11月

矢倉裕輝、吉野宗宏、桑原健、小川吉彦、坂東裕基、矢嶋敬史郎、笠井大介、谷口智宏、渡邊大、西田恭冶、上平朝子、白阪琢磨：エファビレンツの剤型変更に伴う血中濃度の変化及び副作用に関する検討 第 23 回日本エイズ学会学術集会・総会、愛知、2009年11月

矢倉裕輝、吉野宗宏、桑原健、小川吉彦、坂東裕基、矢嶋敬史郎、笠井大介、谷口智宏、渡邊大、西田恭冶、上平朝子、白阪琢磨：投与量別に見たフォスアンプレナビルの血中濃度に関する検討 第 23 回日本エイズ学会学術集会・総会、愛知、2009年11月

H．知的財産権の出願・登録状況
（予定も含む。）

1.特許取得
　無し

2.実用新案登録
　無し

3.その他
　無し

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）
分担研究報告書
HIV 関連 Lipodystrophy の克服に向けて
平成２１年度　分担研究報告書

分担研究タイトル
Lipodystrophy は過去の病気ではない

分担研究者：（　　菊池　嘉　　）
（　国立国際医療センター戸山病院エイズ治療・研究開発センター（ACC）　）

研究要旨

10 年以上の HAART 内服歴があり、時期は確定できないが、ある時点から確実に Lipodystrophy に特徴的な顔貌を呈するようになっていた。Lipodystrophy の原因は ddI, ddC, d4T などのいわゆる d-drugs の使用者に多いとされるが、プロテアーゼ阻害剤の影響、また HIV 自体でも起こる可能性が多くの文献から読み取れる。本検討を詳細に行ったことにより、長期化している Lipodystrophy がこの患者以外にも多数存在していることが分かり、ひとたび Lipodystrophy が起ってしまうと、その特徴的な顔貌はなかなか元の状態に戻らない事を患者本人は自覚し、深く悩んでいることがわかった。いわゆる d-drugs の使用頻度が少なくなり、ここ数年間は新たな Lipodystrophy の出現は激減した印象があるが、決して Lipodystrophy は過去の病気になったわけではなく、現在進行形の病態であり、今後も原因究明のために検討を続けなければならない。薬剤変更によっても、顔貌が復してこない症例には、脂肪幹細胞注入療法などの積極的な治療介入が必要である。

A．研究目的

Lipodystrophy は様々な疾患で生じうる病態であるが、HIV 感染者にみられる Lipodystrophy は、特に顔貌の変化が強く、また体型の変化もともない、cosmetic な問題として重要である。過去に頻用されたいわゆる d-drugs（d4T, ddI, ddC）やその他の核酸系逆転写酵素阻害剤、プロテアーゼ阻害剤の使用により発症すると考えられており、近年 d-drugs の使用頻度が減る経口が顕著になり、新規の発生は希になりつつある。しかしながら、過去において、d-drugs やその他の薬剤の使用に伴って生じた Lipodystrophy は原因薬剤と思われていた薬剤を変更して、数年経った現在でも顔面の特徴的な萎縮など、人目につく形で残存しており、ひとたび起きてしまった患者においては、心理的・精神的なストレスは非常に大きいものであり、その苦痛から解放してあげたいという思いは医療従事者としての当然の思いである。昨年度からの本研究