

201029001A

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 22 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 秋田定伯

平成 23 年 (2011 年) 3 月

I. はじめに	秋田定伯	1
II. 研究班構成		3
III. 総括研究報告書		7
	HIV 関連 Lipodystrophy の克服に向けて 秋田定伯 (長崎大学病院 形成外科)	
IV. 分担研究報告書		
1.	薬剂量と臨床症状の変化 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) 吉野宗弘 (独立行政法人国立病院機構 大阪医療センター薬剤科)	15
2.	HIV 感染症患での病状・服薬歴調査・形態学情報集 吉野宗弘 (独立行政法人国立病院機構 大阪医療センター薬剤科)	20
3.	独立行政法人国立国際医療研究センター病院 エイズ治療・研究開発センター における HIV 関連リポディストロフィーの臨床分類について 菊池 嘉 (独立行政法人国立国際医療研究センター病院エイズ治療・研究開発センター)	24
4.	HIV 関連リポディストロフィー克服に向けた動物基礎実験 山本有平 (北海道大学 大学院医学研究科 形成外科) 古川洋志 (北海道大学 大学院医学研究科 形成外科) 大芦孝平 (北海道大学 大学院医学研究科 形成外科)	28
5.	脂肪由来細胞の分離と細胞生物学的検討 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)	31
6.	・ HIV 関連リポディストロフィーにおける顔面皮下脂肪の CT 解析に関する研究 ・ 自家脂肪組織由来幹細胞移植手術後の経時変化 上谷雅孝 (長崎大学 大学院医歯薬学総合研究科 放射線科)	36
7.	1. 脂肪組織移植の現状と限界…臨床例での遊離血管柄付移植脂肪組織の検討 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点 藤岡正樹 (国立長崎医療センター形成外科)	39
8.	HIV 関連 Lipodystrophy 患者に対する脂肪幹細胞移植について 吉本 浩 (長崎大学病院 形成外科)	44
9.	当科で経験した HIV 陽性血友病症例の臨床経過 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)	47
V. 研究成果の刊行に関する一覧表		55
VI. 研究成果の刊行物・印刷物		75

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22年度までの3年間で、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、長崎大学からはプロテアーゼ阻害剤の脂肪増殖・分化への影響についての細胞解析をご報告いただきました。

また、本研究の2つの柱（臨床解析及び治療と原因研究）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。

これまでに、患者さんご自身の皮下脂肪から抽出した自家脂肪幹細胞と吸引組織を再生材料として、顔面の脂肪萎縮部位へ移植術を5名（内1名は2回）の血液製剤由来患者さんと1名の女性の二次感染の方に実施しました。最長1年の経過観察では、移植脂肪の定着と、極めて有効な移植経過を認めました。

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）の安全性と長期的な効果の検討と関連した病像への展開応用について検討が必要があると思われます。

平成23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 (独立行政法人国立国際医療研究センター病院 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 大学院医学研究科 形成外科)

大芦孝平 (北海道大学 大学院医学研究科 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）

H20-エイズ一般-001

平成22年度 総括研究報告書

HIV 関連 Lipodystrophy の克服に向けて

研究代表者 秋田 定伯（長崎大学病院 助教）

研究要旨

抗 HIV 製剤の HAART 長期間服薬中に認められる患者さん皮下組織（脂肪）分布異常（HIV 関連 Lipodystrophy）は、脂肪の異常蓄積と脂肪萎縮に大別される。大阪医療センターにおける外来患者さんの多くは、HAART 導入前と比較して、47%が“やせ”を自覚しており、顔面 44 名（48%）を始めとして全身に症状を認めている。また、38 名（41%）は原因が HAART 治療によるものと考えており、15 名（16%）は現在も症状が進行していることを自覚していた。生活上の ADL の低下や顔貌を気にしつつ、新規抗 HIV 剤の開発とともに、形成外科手術の開発を希望されている。本年度は、血液製剤由来 HIV 患者（3 名）、女性性感染者（1 名）の自家脂肪幹細胞移植による脂肪再生移植を実施した。いずれも安全かつ効果的な臨床結果を得た。移植組織の画像評価として、前年度から、術後 6 ヶ月経過例について、3 次元 CT を用いた定量評価を実施したところ、吸収を認めず、臨床症状の改善は移植脂肪組織の定着と維持によるものと推察された。ラットを用いて動物実験では、脂肪組織への血流有無で重量の変化に統計学的有意差がみられ、8, 16, 20 週で血流有と無の間に統計学的有意差を認めた。また抽出した一部の“幹細胞”についてプロテアーゼ阻害剤曝露に対する増殖・分化プロセスを解析したところ、ATV が、脂肪細胞分化プロセスの中で、細胞増殖にともなう細胞密度の増加ではなく、分化誘導因子と接触の段階でアポトーシスによる細胞死を誘導していることが明らかになった。この効果には、HIV 感染者由来脂肪幹細胞と HIV 非感染患者由来脂肪幹細胞とで全く差は認められなかったことから、HIV 感染に特有のものではなく、ATV による治療に直結した現象であることが確認された。

HIV 関連リポディストロフィーを引き起こす薬剤の組み合わせは多様であり、PI 剤、HAART 療法の組み合わせで2年以上 NRTI 剤である”d” 剤使用患者では手・足・顔のやせを主訴として薬剤変更した患者が 12%存在した。

A. 研究目的

近年 HAART（療法）などの多剤併用薬物療法による、延命、予後改善、臨床症状の改善を認めつつも、HIV 関連 Lipodystrophy の中でも特に高頻度に発生するとされる顔面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との報告もあり、長期的な副作用として、克服すべき大きな課題と考えられる。

大阪医療センター、国立国際医療研究セ

ンター病院 エイズ治療・研究開発センターなどの長期薬剤服薬患者からの臨床的経過と内服薬の検討更に、リポディストロフィーの症状発生と薬剤変更動機、ADL など生活上問題点について調査し、希望患者に対して、長崎大学病院にて治療により安全性と有効性を検討した。また薬剤とリポディストロフィーの関係について脂肪抽出由来幹細胞と抗 HIV 剤曝露との関係の分子検討し、臨床手術例および動物実験により術後脂肪の動態

について検討し、自家脂肪由来幹細胞と比較検討しようとした。

B. 研究方法

大阪医療センターでは d4T、ddI、ddC (d” 剤) を服用した患者を対象に 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、d” 剤を服用した患者を対象に服薬開始日から平成 21 年 12 月までの薬歴を診療録から調査した。

調査内容は、d” 剤服薬患者数、併用薬 (PI)、服薬期間、d” 剤の変遷、変更理由について調査を行った。国立国際医療研究センターエイズ治療・研究開発センターに2010年度に定期通院中の94名の血友病関連疾患合併HIV感染患者を対象とし、過去の服薬履歴を全数調査した。

北海道大学では Wistar ラット (11 週齢、雌) を用いて、脂肪組織の血流を維持した状態で、もう一方は血流を遮断した状態で腹部皮下に移植した、術後の脂肪量の変化、組織変化を検討した。長崎大学では、脂肪萎縮の患者について、血液製剤由来感染者 3 名、女性性感染者 1 名について自家脂肪由来幹細胞移植し、前年度から術後 6 ヶ月以上経過 2 例について 3 次元 CT にて定量解析した。術中に抽出した幹細胞の一部は培養にて、プロテアーゼ阻害剤曝露による細胞分化プロセス検討、細胞アポトーシス解析実施した。長崎医療センターでは、臨床例の術後組織の経年変化を画像検討し、拠点病院での術後管理について検討した。

(倫理面への配慮)

検査、検診、治療、画像解析、検体を用いた研究、動物実験に関して、すべて倫理委員会の承認とインフォームドコンセントを得ている。

C. 研究結果

大阪医療センターでは、平均年齢48.3歳、性別 (男性87名、女性5名)、感染経路別 (血液製剤由来12名、性感染80名)、HAART服薬期間 (中央値) : 3650日 (前医での服薬期間は含めていない)、d” 剤の服薬期間は1011日であった。

3. 調査内容

①Lipodystrophy自覚の有無 : 43名 (47%) がHAART開始以前に比べ、やせを自覚していた。うち20名 (27%) は脂肪の蓄積も自覚していた。またLipodystrophy自覚した患者の d” 剤の服薬期間 (中央値) は1580日、自覚しなかった患者の服薬期間は324日であった。

②出現部位 (重複回答含む) : 顔面 44名 (48%)、足部 23名 (25%)、腕部 19名 (21%)、臀部 18名 (20%)、腹部 25名 (27%) であった。なお、腹部は脂肪蓄積による症状であった。③進行状況 : 38名 (41%) は原因がHAART治療によるものと考えており、15名 (16%) は現在も症状が進行していることを自覚していた。④困っている事項 (重複回答含む) : 人目を気にする 29名 (32%)、服のサイズに困る 17名 (18%)、気にしていない12名 (13%)、病気が心配になる7名 (8%)、長時間座れない 4名 (4%) など様々であった。

⑤今後の治療への期待 : 治療薬の開発 33名 (30%)、体型が変化しない抗HIV薬 33名 (30%)、形成手術の進歩 13名 (14%)、期待していない 22名 (24%) であった。

1. 服薬患者数

① d” 剤服薬患者数 : 当院にて d” 剤を服用した患者207名中、d4T 136名 (66%)、ddI 17名 (8%)、ddC 2名 (1%)、d4T+ddI 45名 (22%)、d4T+ddI+ ddC 5名 (2%)、d4T+ ddC 2名 (1%) であった。

②併用薬 (PI) : d” 剤とPI (IDV、SQV、RTV、NFV、LPVなど) を併用した患者は111名 (54%) であった。

2. 服薬期間

d” 剤の服薬期間 (中央値) : 771日 (6-4379) であった。

3. d” 剤服薬患者の変遷

① d” 剤の変遷 : d” 剤を服薬した患者のうち、200名 (97%) は、TVD 56名 (31%)、TDF 32名 (18%)、EZC 30名 (17%)、COM 11名 (6%) などの抗HIV薬に変更していた。

②変更理由 : 変更した主な理由は、「1日1回投与への変更」127名 (64%)、「手足・顔のやせ」23名 (12%)、「末梢神経障害」13名 (7%)、「乳酸値上昇」8名 (4%)、「筋力低下」3名 (2%)、「その他」26名 (13%) であった。

国立国際医療研究センターエイズ治療・研究開発センターでは、このうち2年間以上継続内服を行っている患者さんが84名であった。84名全員が何らかの核酸系逆転写酵素阻害剤の使用歴があり、このうちいわゆる D-durgs (ddI, ddI-EC, ddC, d4Tのいずれか) の使用歴は71人 (85%) であった。プロテアーゼ阻害剤の使用歴は75人 (89%)、非核酸系逆転写酵素阻害剤の使用歴は58名 (69%) であった。Benjamin Acherらが2006年 *Dermatology of Surgery* 誌の32巻で発表した Full scope of effect of facial lipoatrophy: A framework of disease understandingのなかで顔面のリポアトロフィーを5段階に分類しているが、来院患者の同意を得てから同論文の診断基準に基づき各患者の程度を判断して、リポアトロフィーの程度を今後主治医と担当看護師および本人の3者から判断する予定であるが、少なくとも Gradel の最も軽微な変化以上のリポアトロフィーは生じていると思われた。

長崎大学での手術例4例は、術前、周術期、術後の厳密な管理のもと、血友病患者でも術後大量出血など副作用も無く大過なく経過しており、一定の組織安定が推定される術後6ヶ月以上経過で術前の10倍、3倍の組織量の増量を認めた。長崎医療センターでの臨床組織変化の検討では、瘻孔、組織壊死などの合併症を認めており、血友病患者の術後患

者管理では血液製剤を適宜使用しつつ、“後出血”、“二次出血”など認めなかった。北海道大学の動物実験結果では、血流のある脂肪組織の重量は、移植後4週で移植時の半分以下にまで減少した。その後期間の経過に伴って重量が増加し、移植後24週の時点では約6割程度の重量となっていた。一方血流の無い脂肪組織は移植後4週では血流のある脂肪組織と同様に移植時の半分以下の重量となっていたが、その後は期間の経過とともに重量は更に減少し、移植後24週の時点では2割程度にまで減少した。移植後12, 16, 20, 24週では血流の有無によって重量の変化に統計学的有意差がみられた (paired T-test)。

長崎大学での脂肪組織幹細胞をプロテアーゼ阻害剤 (ATV) への曝露実験では、脂肪幹細胞から脂肪細胞への分化は、細胞増殖期のみならずATVが存在した群では、細胞増殖への作用も含め、何ら影響は認められなかった。一方、全ての時期でATVが存在した場合には、脂肪細胞分化が顕著に抑制されることが明らかになり、ATVにより確認された脂肪細胞分化の抑制効果は、細胞密度が飽和に達し、分化誘導因子が作用する以降のプロセスで発現することがわかった。この際、ATVを作用させた細胞に特徴的な現象として、細胞の断片が多数観察されたため、アポトーシスによる細胞死が誘導されていることが考えられた。そこで、アポトーシスにともなうDNAの断片化をDNA損傷マーカーを応用して確認したところ、ATVの濃度依存的なアポトーシス陽性細胞の増加が確認され、ATVによる脂肪細胞分化抑制は、細胞分化プロセスに同期した細胞死誘導の増強によるものであることが証明された。

D. 考察

HAART治療に伴うリポディストロフィーはプロテアーゼ阻害剤、d”剤などのNRTIなど多様な組み合わせで認められるが、いったん発症した後は、身体上の変化は継続しADLなどの機能的障害が顔貌の変化とともに

認めた。自家脂肪幹細胞移植は対象患者が血友病患者であっても十分な周術期管理で対応可能であり、安全で有効であった。3次元CTを用いた非侵襲検査でも組織量の安定化を術後6か月以上経過例で確認可能であった。患者吸引脂肪由来幹細胞のプロテアーゼ阻害剤(ATV)曝露研究ではATVが、脂肪細胞分化プロセスの中で、細胞増殖にともなう細胞密度の増加ではなく、分化誘導因子と接触の段階でアポトーシスによる細胞死を誘導していることが明らかになった。この効果には、HIV感染者由来脂肪幹細胞とHIV非感染患者由来脂肪幹細胞とで全く差は認められなかったことから、HIV感染に特有のものではなく、ATVによる治療に直結した現象であることが確認された。治療薬と同時にERストレスの阻害剤を併用することでLipodystrophyを改善できることを示した結果であり、今後のHIV関連Lipodystrophy克服に向けた、新たな治療戦略を提案するものである。

E. 結論

大阪医療センター、国立国際医療研究センターエイズ治療・研究開発センターでのd”剤投与患者での服薬、意識調査、長崎大学での顔貌萎縮に対する自家脂肪幹細胞移植と周術期管理、プロテアーゼ阻害剤(ATV)と脂肪幹細胞の曝露実験で得られた脂肪幹細胞と分化プロセスとの関連、長崎医療センターでの臨床例組織移植術での長期観察例での問題点と血友病・HIV患者の術後管理の経験例、北海道大学での動物を用いた脂肪組織移植の揭示変化について纏めた。

F. 健康危機情報

代表者、分担研究者、研究協力者に特記事項なし

G. 研究発表

秋田定伯

1. 論文発表

欧文

- 1) Akita S, Akino K, Hirano A, Ohtsuru A, Yamashita S. Mesenchymal stem cell therapy for cutaneous radiation syndrome. *Health Physics*, 09: 858-862, 2010.
- 2) Akita S, Akino K, Yakabe A, Tanaka K, Anraku K, Yano H, Hirano A. Basic fibroblast growth factor is beneficial for post-operative color uniformity in split-thickness skin grafting. *Wound Repair Regen*, 18: 560-566, 2010.
- 3) Akita S, Akino K, Hirano A, Ohtsuru A, Yamashita S. Non-cultured autologous adipose-derived stem cells therapy for chronic radiation injury. *Stem cells International*, 2010. in press
- 4) Yoshimoto H, Akino K, Hirano A, Yamashita S, Ohtsuru A, Akita S. Efficacy of patients' own adipose-derived regenerative cells for chronic intractable radiation injuries. *The Journal of Wound Technology*, 10: 22-25, 2010.

和文

- 1) 秋田定伯. トピック bFGF 製剤を用いた局所療法. 救急医学【特集 熱傷治療ガイド2010】34: 4: 439-440, 2010
- 2) 秋田定伯. 創傷治癒・創傷治療における“幹細胞”の意義と役割. 創傷1: 13-19, 2010
- 3) 秋田定伯. 【熱傷】デキる医師の紹介・逆紹介. 治療 92: 1207-1212, 2010
- 4) 秋田定伯. 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. 放射線事故医療研究会会報 21: 6, 2010

2. 学会発表

海外

- 1) Yoshimoto H, Hirano A, Akita S. Autologous adipose-derived stem cell therapy for chronic radiation injuries. International Workshop of Wound Technology/European Tissue Repair Society joint meeting, January 18, 2010
- 2) Akita S, Akino K, Yoshimoto H, Hirano A, Yamashita S. Autologous adipose-derived stem cells enhance wound healing and fat regeneration. SAWC/WHs annual meeting, international session, April, 2010
- 3) Akita S. Regenerative medicine for intractable skin ulcer and lipodystrophy. St.Petersburg medical academy of postgraduate studies 125th anniversary joint conference on biomedical sciences. June 10, 2010
- 4) Akita S. Autologous adipose-derived stem cell therapy for chronic radiation injuries. 10th Korea-Japan Congress of plastic and reconstructive surgery, Busan, June 16, 2010
- 5) Akita S. Autologous adipose-derived stem cell therapy useful for chronic radiation injuries. 20th Sino-Japan joint congress on plastic surgery, lecture, Shanghai, August 26, 2010
- 6) Hayashida K, Akita S, Yoshimoto H, Akino K, Yakabe A, Hirano A. Human recombinant basic fibroblast growth factor (hr-bFGF) improves scar quality as well as accelerates wound healing. 20th Sino-Japan joint congress on plastic surgery, lecture, Shanghai, August 26, 2010
- 7) Akita S. Bioengineered alternative tissue. 1st Asian

Academy Wound Technology meeting, Seoul, September 11, 2010.

国内

- 1) 秋田定伯 吉本 浩 竹下順子 山下俊一 平野明喜. 自家脂肪由来幹細胞を用いた放射線障害に対する再生医療. 第53回日本形成外科学会、金沢、4月9日、2010年
- 2) 秋田定伯. リンパ管奇形の診断と治療について. 第2回血管腫・血管奇形研究会講習会、松山、7月17日、2010年
- 3) 木下直志、津田雅由、Rodrigo Hamuy、平野明喜、秋田定伯. ミニブタモデルによる外科的処置と放射線障害に対するbFGFの効果の検討. 第2回日本創傷外科学会、神戸、2010年7月
- 4) 秋田定伯. HIV関連Lipodystrophy (リポディストロフィー)の実態と自家脂肪幹細胞移植治療. 第24回日本エイズ学会、共催セミナー「慢性疾患としてHIV/エイズ治療の問題点と展望」、2010年、東京.

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

平成22年度厚生労働科学研究費補助金(エイズ対策研究推進事業)研究成果発表会
(財団法人 エイズ予防財団)

共催セミナー 2

慢性疾患として HIV/エイズ治療の問題点と展望

平成22年11月24日(水曜日)

午後5時30分～午後7時30分

クラウンルーム(グランドプリンスホテル高輪)

座長：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)

発表者

秋田 定伯(長崎大学 形成外科 講師)

「HIV関連Lipodystrophy(リポディストロフィー)の実態と自家脂肪幹細胞移植治療」

江口 晋(長崎大学 移植外科 准教授)

兼松 隆之(長崎大学 移植外科 教授)

「血液製剤によるHIV/HCV重複感染患者に対する肝移植のための組織構築」

大津留 品(長崎大学 国際ヒパクシャ医療センター 准教授)

山下 俊一(長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 教授)

「HIV・HCV重複感染血友病患者的の長期療養に関する患者参加型研究」

総合討論

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22年度 分担研究報告書

薬剂量と臨床症状の評価

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 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

大阪医療センターにおけるLipodystrophy (lipoatrophyを含む) と呼ばれる脂肪の分布異常が生じることが報告されており、高度のLipodystrophy例は頬のやせた特有の顔貌になり、美容上の観点から患者には苦痛となる。Lipodystrophyの状態の評価と患者自身の個人的評価等の調査を実施した。調査した患者は27名であり、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。また、患者は治療について新薬の開発を期待している一方で、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。今年度は、原因と考えられた、d4Tなどd”剤を含むHAARTを服薬した症例を抽出し、本人のLipodystrophyの状態の評価、患者自身の個人的評価、形成手術への期待等の調査を実施したところ、①Lipodystrophy自覚の有無：43名（47%）がHAART開始以前に比べ、やせを自覚していた。うち20名（27%）は脂肪の蓄積も自覚していた。またLipodystrophy自覚した患者の d” 剤の服薬期間（中央値）は1580日、自覚しなかった患者の服薬期間は324日であった。

②出現部位（重複回答含む）：顔面 44名（48%）、足部 23名（25%）、腕部 19名（21%）、臀部 18名（20%）、腹部 25名（27%）であった。なお、腹部は脂肪蓄積による症状であった。③進行状況：38名（41%）は原因がHAART治療によるものと考えており、15名（16%）は現在も症状が進行していることを自覚していた。④困っている事項（重複回答含む）：人目を気にする 29名（32%）、服のサイズに困る 17名（18%）、気にしていない12名（13%）、病気が心配になる7名（8%）、長時間座れない 4名（4%）など様々であった。⑤今後の治療への期待：治療薬の開発 33名（30%）、体型が変化しない抗HIV薬 33名（30%）、形成手術の進歩 13名（14%）、期待していない 22名（24%）であった。当院通院患者でd4T、ddI、ddCを服用した患者を対象にLipodystrophyの実態について聞き取り調査では、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一方で、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。しかし、医療者側からLipodystrophy を外見上に疑う症例において、患者本人は自覚していない症例も散見された。今後は、客観性の高い評価方法を用いて、より詳細な解析が必要であると考えられる。

A. 研究目的

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、QOL の低下、服薬ア

ドヒアランスに影響をもたらすことになる。特に長期間内服している患者に、Lipodystrophy (lipoatrophy を含む) と呼ばれる脂肪の分布異常が生じることが報告されており、高度の Lipodystrophy 例は頬のやせた特有の顔貌になり、美容上の観点から患者には苦痛となる。前々年度、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い傾向結果が得られた。前年度は、その研究成果を踏まえて、該当患者の QOL に大きく関与すると考えられる Lipodystrophy の状態の評価と患者自身の個人的評価等の調査を実施した。調査した患者は 27 名であり、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。また、患者は治療について新薬の開発を期待している一方で、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。今年度は、原因と考えられた、d4T など d” 剤を含む HAART を服薬した症例を抽出し、本人の Lipodystrophy の状態の評価、患者自身の個人的評価、形成手術への期待等の調査を実施した。

B. 研究方法

当院にて d4T、ddI、ddC (d” 剤) を服用した患者を対象に 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. 対象患者は 207 名であり、調査を実施した患者は、H22.12 末現在、207 名中 92 名 (44%) であり、68 名は死亡または転院のため追跡不能であった。調査は現在も実施中である。

2. 患者背景

平均年齢 48.3 歳、性別 (男性 87 名、女性 5 名)、感染経路別 (血液製剤由来 12 名、性感染 80 名)、HAART 服薬期間 (中央値) : 3650 日 (前医での服薬期間は含めていない)、d” 剤の服薬期間は 1011 日であった。

3. 調査内容

① Lipodystrophy 自覚の有無 : 43 名 (47%) が HAART 開始以前に比べ、やせを自覚していた。うち 20 名 (27%) は脂肪の蓄積も自覚していた。また Lipodystrophy 自覚した患者の d” 剤の服薬期間 (中央値) は 1580 日、自覚しなかった患者の服薬期間は 324 日であった。

② 出現部位 (重複回答含む) : 顔面 44 名 (48%)、足部 23 名 (25%)、腕部 19 名 (21%)、臀部 18 名 (20%)、腹部 25 名 (27%) であった (図 1)。なお、腹部は脂肪蓄積による症状であった。

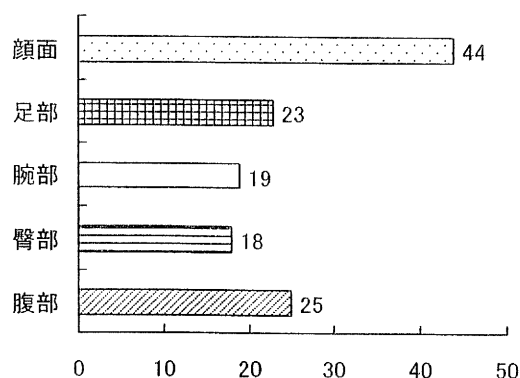


図 1. 出現部位 n=92

③進行状況：38名（41%）は原因がHAART治療によるものと考えており、15名（16%）は現在も症状が進行していることを自覚していた。

④困っている事項（重複回答含む）：人目を気にする29名（32%）、服のサイズに困る17名（18%）、気にしていない12名（13%）、病気が心配になる7名（8%）、長時間座れない4名（4%）など様々であった（図2）。

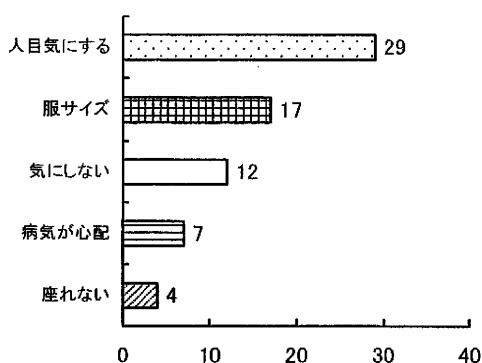


図2. 困っている事項 n=92

⑤今後の治療への期待：治療薬の開発33名（30%）、体型が変化しない抗HIV薬33名（30%）、形成手術の進歩13名（14%）、期待していない22名（24%）であった（図3）。

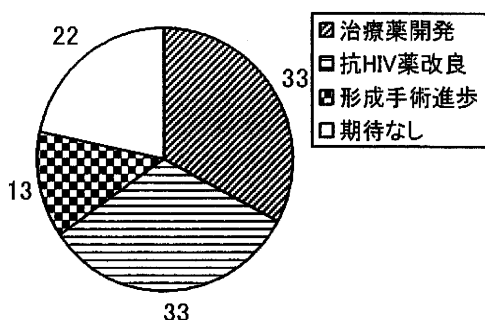


図3. 今後の治療への期待 n=92

D. 考察

①調査を実施した患者の約半数が顔面、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、d³剤の服薬期間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、日常生活における患者のQOLの低下が推察された。

③治療への期待として、患者は治療薬や体型の変化しない抗HIV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今回の調査の中で、医療者側からLipodystrophyを外見上疑う症例において、患者本人は自覚していない症例も散見された。最近、d4Tの要因に関して、LipodystrophyとHLAとの関連性が海外報告された。今後は、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d4T、ddI、ddCを服用した患者を対象にLipodystrophyの実態について聞き取り調査を実施した。Lipodystrophy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一方で、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。しかし、医療者側からLipodystrophyを外見上に疑う症例において、患者本人は自覚していない症例も散見された。今後は、客観性の高い評価方法を用いて、より詳細な解析が必要であると考えられる。

F. 健康危機情報

特記事項なし

G. 研究発表

白阪琢磨、吉野宗宏

1. 論文発表

- 1) 吉野宗宏、矢倉裕輝、栗原健、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.
 - 2) 吉野宗宏、矢倉裕輝、栗原健、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.
 - 3) 吉野宗宏：CYP2B6*6*6 陽性によりエファビレンツの減量を行った症例。薬事。52:103, 2010.
 - 4) 吉野宗宏：後天性免疫不全症候群。薬局。61:P824-830, 2010.
 - 5) 吉野宗宏：治療薬物モニタリング (TDM)。メディカルレビュー。1:45-48, 2010.
 - 6) 吉野宗宏：HIV 感染症患者に対する薬剤師外来の取り組み。薬事。52:53-57, 2010.
2. 学会発表
- 1) 白阪琢磨：Integrase 領域の変異の出現を認めた Raltegravir による治療失敗の 2 例。第 24 回日本エイズ学会学術集会・総会、2010 年、東京.
 - 2) 白阪琢磨：血液製剤による HIV 感染者の調査成績第 1 報 CD4 値、HIV-RNA 量と治療の現状と推移。第 24 回日本エイズ学会学術集会・総会 2010 年、東京.
 - 3) 吉野宗宏：当院におけるラルテグラビルの使用成績。第 24 回日本エイズ学会学術集会・総会、2010 年、東京.
 - 4) 吉野宗宏：Tenofovir 中止後の腎機能の回復に関する検討。第 24 回日本エイズ学会学術集会・総会、2010 年、東京.
 - 5) 吉野宗宏：HIV 感染症患者に対する薬剤師外来の取り組み。第 20 回日本医療薬学会・総会、2010 年、東京.
 - 6) 栗原健、畝井浩子、佐藤麻望、高橋昌明、吉野宗宏、白阪琢磨：抗 HIV 薬の服薬に関するアンケート調査結果。第 24 回日本エイズ学会学術集会・総会、2010 年、東京.
 - 7) 矢倉裕輝、櫛田宏幸、吉野宗宏、栗原健、米本仁史、小川吉彦、坂東裕基、矢嶋敬史郎、笠井大介、谷口智宏、渡邊大、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨：ST 合剤の先発、後発医薬品の品質評価および過敏症の発現頻度に関する比較検討。第 24 回日本エイズ学会学術集会・総会、2010 年、東京.
 - 8) 矢倉裕輝、櫛田宏幸、吉野宗宏、栗原健、米本仁史、小川吉彦、坂東裕基、矢嶋敬史郎、笠井大介、谷口智宏、渡邊大、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨：Darunavir の 1 日 1 回投与方法におけるトラフ濃度と副作用に関する検討。第 24 回日本エイズ学会学術集会・総会、2010 年、東京.
 - 9) 矢倉裕輝、赤崎晶子、金子恵子、柴田

麻由、寺岡麗子、北河修治、櫛田宏幸、吉野宗宏、山内一恭、本田芳久、小森勝也、上平朝子、白阪琢磨、栗原健：Efavirenz 製剤における剤形間の溶出挙動に関する比較検討。第 20 回日本医療薬学会・総会、2010 年、東京。

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）

HIV 関連 Lipodystrophy の克服に向けて

平成 22 年度 分担研究報告書

HIV 感染症患での病状・服薬歴調査・形態学情報集

研究分担者 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

大阪医療センターにおける Lipodystrophy (lipoatrophy を含む) と呼ばれる体脂肪の分布異常について検討した。高度の Lipodystrophy 例は頬のやせた特有の顔貌になり、美容上の観点から患者には苦痛となる。明確な原因は不明であるが、NRTI の thymidine analogue の d4T と PI 併用の HAART の期間が長いほどリスクが高くなるとの海外報告がある。しかし、わが国における Lipodystrophy の実態や要因となる薬剤に関する調査は現在まで実施されていない。今回、当院受診患者で、Lipodystrophy の要因薬剤と考えられる d4T、ddI、ddC (d” 剤) の使用状況ならびに d” 剤服薬患者の抗 HIV 薬の変遷につき調査を実施した。

対象患者は 207 名であり、平均年齢 45.3 歳、性別（男性 187 名、女性 20 名）、感染経路別（血液製剤由来 28 名、性感染 179 名）、HAART 服薬期間（中央値）：2695 日（前医での服薬期間は含めていない）であった。その内、20 名は死亡、48 名は転院または未来院のため追跡不能であった。

当院通院患者で、d” 剤を服用した患者を対象に服薬開始日からの薬歴を診療録から調査したところ、現在までに、d” 剤は 207 名に投与され、総服薬期間は、771 日であり、多くの患者が長期間に渡り、d” 剤を服薬していた。d” 剤を服用した患者のほとんどは、他の抗 HIV 薬に変更していたが、「手足・顔のやせ」が原因とする変更が 12% を占めており、d” 剤と Lipodystrophy との関連性が推察された。今後は、この症例の中から、客観性の高い評価方法を用いて、Lipodystrophy の状態の評価、患者自身の個人的評価等の調査を検討している。

A. 研究目的

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、QOL の低下、服薬アドヒアランスに影響をもたらすことになる。特に長期間内服している患者に、Lipodystrophy (lipoatrophy を含む) と呼ばれる体脂肪の分布異常が生じることが報告されており、高度の Lipodystrophy 例は頬のやせた特有の顔貌になり、美容上の観点から患者には苦痛となる。明確な原因は不明

であるが、NRTI の thymidine analogue の d4T と PI 併用の HAART の期間が長いほどリスクが高くなるとの海外報告がある。しかし、わが国における Lipodystrophy の実態や要因となる薬剤に関する調査は現在まで実施されていない。今回、わが国における Lipodystrophy の発症状況等を調査するために、当院受診患者で、Lipodystrophy の要因薬剤と考えられる d4T、ddI、ddC (d” 剤) の使用状況ならびに d” 剤服薬患者の抗 HIV 薬の変遷につき調査を実施した。

B. 研究方法

当院にて、d” 剤を服用した患者を対象に服薬開始日から平成 21 年 12 月までの薬歴を診療録から調査した。

調査内容は、d” 剤服薬患者数、併用薬 (PI)、服薬期間、d” 剤の変遷、変更理由について調査を行った。

(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。

(倫理面への配慮)

アンケート調査は全て無記名とし、二重封筒での返却とした。アンケート実施前に、長崎大学大学院医歯薬学総合研究科倫理委員会 (承認番号 09062632) 承諾をうけ、アンケート趣旨を理解していただける本人または家族のみからの収集とした。また長崎大学病院における献血に対する意識調査では、事前に臨床倫理委員会へ報告のもと、個別に実施趣旨をご理解の上、写真撮影・公開についても、個別に承諾を頂いた。

C. 研究結果

1. 患者背景

対象患者は207名であり、平均年齢45.3歳、性別 (男性187名、女性20名)、感染経路別 (血液製剤由来28名、性感染179名)、HAART服薬期間 (中央値) : 2695日 (前医での服薬期間は含めていない) であった。その内、20名は死亡、48名は転院または未来院のため追跡不能であった。

2. 服薬患者数

① d” 剤服薬患者数 : 当院にて d” 剤を服用した患者207名中、d4T 136名 (66%)、

ddI 17名 (8%)、ddC 2名 (1%)、d4T+ddI 45名 (22%)、d4T+ddI+ ddC 5名 (2%)、d4T+ ddC 2名 (1%) であった。

②併用薬 (PI) : d” 剤とPI (IDV、SQV、RTV、NFV、LPVなど) を併用した患者は111名 (54%) であった。

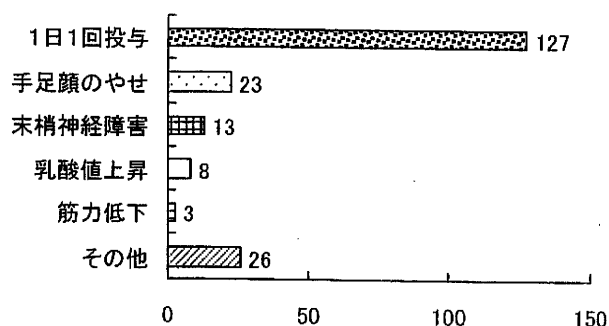
3. 服薬期間

d” 剤の服薬期間 (中央値) : 771日 (6-4379) であった。

4. d” 剤服薬患者の変遷

① d” 剤の変遷 : d” 剤を服薬した患者のうち、200名 (97%) は、TVD 56名 (31%)、TDF 32名 (18%)、EZC 30名 (17%)、COM 11名 (6%) などの抗HIV薬に変更していた。

②変更理由 : 変更した主な理由は、「1日1回投与への変更」127名 (64%)、「手足・顔のやせ」23名 (12%)、「末梢神経障害」13名 (7%)、「乳酸値上昇」8名 (4%)、「筋力低下」3名 (2%)、「その他」26名 (13%)



であった (図1)。

図1. d” 剤の変更理由

D. 考察

① d” 剤服薬患者の中で、d” 剤を2剤以上併用する患者も散見された。また約半数の患者がPIを併用しており、海外で報告された Lipodystrophy のリスク上昇が懸念された。

② d” 剤の服薬期間は、対象患者のHAART総服薬期間の約30%を占めており、d” 剤の

服薬期間とLipodystrophyの関連性が懸念された。

- ③ d” 剤を服用した患者の多くは、1日1回投与が可能なTVD、TDF、EZCなどの抗HIV薬に変更していたが、「手足・顔のやせ」が原因とする変更が12%を占めており、d” 剤とLipodystrophyとの関連性が推察された。
- ④ 今後、d” 剤を含むHAARTを服薬した症例とLipodystrophyの相関を検討する必要があると考えた。

E. 結論

当院通院患者で、d” 剤を服用した患者を対象に服薬開始日からの薬歴を診療録から調査した。現在までに、d” 剤は207名に投与され、総服薬期間は、771日であり、多くの患者が長期間に渡り、d” 剤を服薬していた。d” 剤を服用した患者のほとんどは、他の抗HIV薬に変更していたが、「手足・顔のやせ」が原因とする変更が12%を占めており、d” 剤とLipodystrophyとの関連性が推察された。今後は、この症例の中から、客観性の高い評価方法を用いて、Lipodystrophyの状態の評価、患者自身の個人的評価等の調査を検討している。

F. 健康危機情報

特記事項なし

G. 研究発表

吉野宗宏

1. 論文発表

原著論文による発表

- 1) 吉野宗宏、矢倉裕輝、栗原健、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.

- 2) 吉野宗宏、矢倉裕輝、栗原健、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.

3) 吉野宗宏：CYP2B6*6*6 陽性によりエファビレンツの減量を行った症例. 薬事. 52:103, 2010.

4) 吉野宗宏：後天性免疫不全症候群. 薬局. 61:P824-830, 2010.

5) 吉野宗宏：治療薬物モニタリング (TDM). メディカルレビュー. 1:45-48, 2010.

6) 吉野宗宏：HIV 感染症患者に対する薬剤師外来の取り組み. 薬事. 52:53-57, 2010.

2. 学会発表

1) 吉野宗宏：当院におけるラルテグラビルの使用成績. 第24回日本エイズ学会学術集会・総会、2010年、東京.

2) 吉野宗宏：Tenofovir 中止後の腎機能の回復に関する検討. 第24回日本エイズ学会学術集会・総会、2010年、東京.

3) 吉野宗宏：HIV 感染症患者に対する薬剤師外来の取り組み. 第20回日本医療薬学会・総会、2010年、東京.

4) 栗原健、畝井浩子、佐藤麻望、高橋昌明、吉野宗宏、白阪琢磨：抗 HIV 薬の服薬