

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

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 晶(長崎大学 国際ヒバ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

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

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

抗 HIV 薬の進歩によって HIV 感染者の生命予後は大きく改善したが、抗 HIV 薬の副作用が患者を苦しめている。患者の QOL に大きく関与すると考えられる Lipodystrophy の実態については十分な調査は行われていない。今回、わが国における Lipodystrophy の発症状況等を調査するために、今年度は、当院受診患者での状況につき予備調査を実施した。

B. 研究方法

当院に継続して通院している HIV 陽性患者の中で、平成20年9月から11月までに受診した患者を対象に、外来担当看護師の主観により広義の Lipodystrophy (lipoatrophy を含む) の有無を評価し、薬歴等を診療録から調査した。Lipodystrophy の脂肪萎縮は顔面の頬部と四肢を、脂肪沈着は腹部、背部に着目し外見から評価を行った。

(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

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. Lipodystrophyが観察された患者は、42名（男性：38名、女性：4名）であった。多くは顔面のLipoatrophyを認めた。

2. 感染経路別では、血液製剤由来が10名、性感染が32名であった。平均年齢は48歳（24歳—84歳、中央値：46歳）であった。

3. HAART服薬期間：平均3074日（前医での服薬期間は含めていない）で、多くの患者が長期間HAARTを服薬していた。

4. 服薬内容

①d4Tの処方歴：当院通院中にd4Tの処方を受けた者が32例（76%）であった。

②プロテアーゼ阻害薬：プロテアーゼ阻害薬（IDV、SQV、RTV、NFV、LPVなど）の処方を受けた者39例（93%）を占めた。

D. 考察

1. 当院の通院患者1281名（平成20年3月末日現在）中、血液製剤由来感染者が80名であるので、Lipodystrophyは血液製剤由来感染者に高頻度に合併している事が示唆された。血液製剤由来感染者に頻度が高い理由として、感染時期から約20年を経過し、服薬期間が長い事と、Lipodystrophyに関与するd4Tなどを服薬した機会が多かったためと推察される。

2. 服薬内容から既報告の様にd4Tやプロテアーゼ阻害薬服用患者にLipodystrophyが多い印象があった。

3. 今後は、対象範囲を拡げ、詳細な薬歴等とLipodystrophyの相関を検討する必要があると考えた。

4. Lipodystrophy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、42例の患者にLipodystrophyが観察された。その多くは顔面の

Lipoatrophyであった。服用抗HIV薬については、服用期間が長期である者が大半であり、服用内容にd4Tあるいはプロテアーゼ阻害薬が含まれている者が多かった。

今後は、観察症例を増やし、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。

F. 健康危機情報

無し

G. 研究発表

1. 論文発表

HIDAKA Y, OPERARIO D, TAKENAKA M, OMORI S, ICHIKAWA S, SHIRASAKA T. Attempted suicide and associated risk factors among youth in urban Japan, Soc Psychiatr Psychiatr Epidemiol 43(9):751-757,2008

KUWAHARA T, MAKIE T, YAMAMOTO Y, YOSHINO M, YAGURA H, SANO T, KOJIMA K, HIGASA S, SHIRASAKA T. Burden on AIDS-specialist Hospitals in japan, Based on the Number of Patients Taking

Anti-HIV Drugs, Pharmaceutical Regulatory Science 39(7):421-426, 2008

年 11 月

白阪琢磨：HIV 感染症治療の最前線と課題、日本医事新報 4401：56-62、2008

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定も含む。)

白阪琢磨：米国における HIV 新規感染率の推定と治療ガイドラインの改定、The Mainichi Medical Journal 5(2)：78-81、2009 年 2 月

1.特許取得

無し

2.実用新案登録

無し

3..その他

無し

2. 学会発表

白阪琢磨：Drug Resistance in the world and Japan。第 22 回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2008 年 11 月

白阪琢磨：患者と医療者 その関係性（パートナーシップ）について。第 22 回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2008 年 11 月

矢倉裕輝、吉野宗宏、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：ロピナビル・リトナビル配合剤の初回治療における有効性及び安全性に関する剤型間の比較検討。第 22 回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2008 年 11 月

矢倉裕輝、吉野宗宏、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、栗原健：ロピナビル・リトナビル配合剤のトラフ値と脂質系への影響及びテノホビル血中濃度との相関に関する検討。第 22 回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2008

臨床評価：薬剂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）。

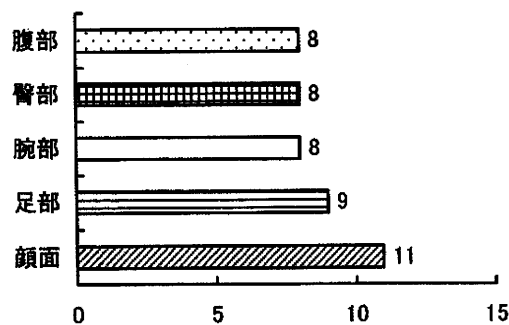


図1.出現部位 n=14

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）。

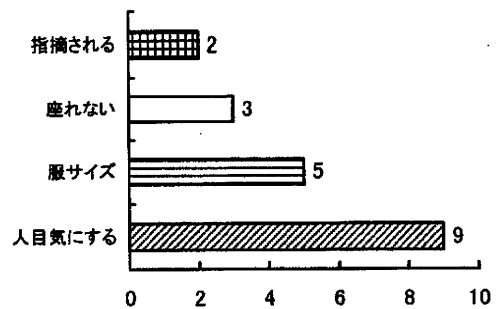


図2. 困っている事項 n=14

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）。

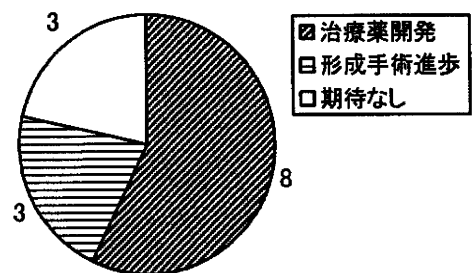


図3. 今後の治療への期待 n=14

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. Lipodystrophy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、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

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

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、西田恭治、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、西田恭治、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、西田恭治、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）

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、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。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。

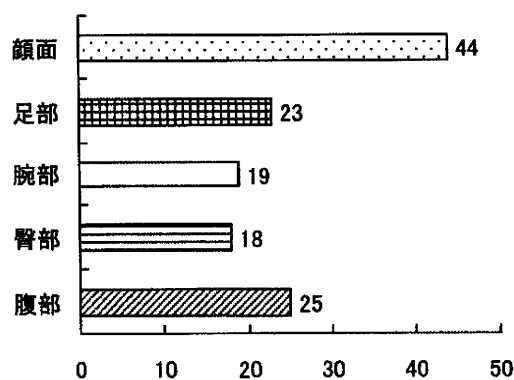


図 1. 出現部位 n=92

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）。

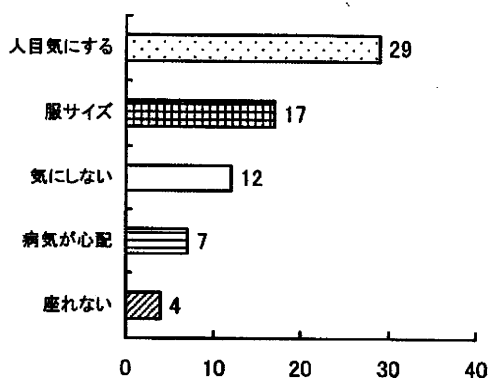


図2. 困っている事項 n=92

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）。

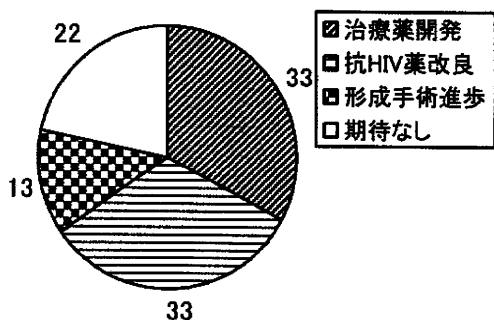


図3. 今後の治療への期待 n=92

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、d²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、桑原健、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、桑原健、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) 桑原健、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、榎田宏幸、吉野宗宏、桑原健、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、榎田宏幸、吉野宗宏、桑原健、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。

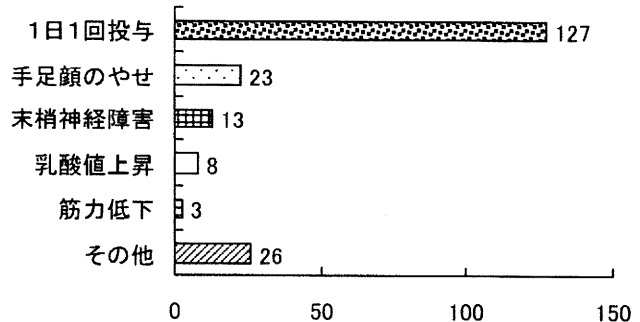
3. 服薬期間

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) 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

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.

5) 矢倉裕輝、櫛田宏幸、吉野宗宏、桑原健、
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.

6) 矢倉裕輝、櫛田宏幸、吉野宗宏、桑原健、
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.

7) 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