

20)宮崎泰司：【特集 注目される DNA メチル化と脱メチル化剤～骨髄異形成症候群 (MDS) を中心に～】7.MDS/AML に対するアザシチジンの臨床応用. 血液フロンティア 21(9) : 1307-1314,2011 ISSN 1344-6940

21)宮崎泰司：【学会印象記】第 2 回日本血液学会国際シンポジウム報告[2011 年 4 月 23 日,24 日 長崎]. 血液フロンティア 21(9) : 1330-1333,2011 ISSN 1344-6940

22)谷本光音、黒川峰夫、直江知樹、宮崎泰司：【特集 身近になる血液疾患の治療ー専門医から実地医家へ】(座談会) 変貌を遂げつつある血液疾患の治療. 日本医師会雑誌 140(7) : 1401-1412,2011

23)波多智子,宮崎泰司：【貧血診療のアプローチ・治療／治療の進めかた】骨髄異形成症候群の治療. Medical Practice 28(12):2207-2212,2011 ISSN0910-1551

24)宮崎泰司：【特集 放射線の人体影響～原爆・チェルノブイリの知見とフクシマ～】4. 原爆被爆者における白血病の疫学. 血液フロンティア 21(12) : 1757-1765,2011 ISSN1344-6940

25)宮崎泰司：【Extended Abstract】ボルテゾミブ試験投与前後の薬理ゲノミクス研究から Total Therapy3 に対する高リスク患者の特徴としてプロテアソーム遺伝子 PSMD4 過剰発現を同定. Hematological Cancer Express No.3 (監修：宮崎泰司)

26)宮崎泰司：【Ⅲ. 白血球系】1. 骨髄系腫瘍における TET2 変異. Annual Review 血液 2011. (高久史麿、小澤敬也、坂田洋一、金倉 譲、小島勢二編集、(株)中外医学社(東京),p79-83 所収) 2011. (1 月 25 日出版,

ISBN978-4-498-12564-3)

27)宮崎泰司：骨髄異形成症候群を理解するために (田中千晶編集,シスメックス(株)(神戸)) 2011. 3 月 31 日発行

28)宮崎泰司:第 12 章 放射線被ばくの遺伝的影響. 21 世紀のヒバクシャー世界のヒバクシャと放射線障害研究の最前線ー (長崎・ヒバクシャ医療国際協力会編集,(株)長崎新聞社(長崎),p174-183 所収) 2011. 3 月 25 日発行 ISBN978-4-904561-23-2 C0236

29)宮崎泰司：【4 章 各施設におけるダサチニブの実臨床】症例 3. 長崎大学病院 CML 慢性期における切り替え例. 白血病治療におけるダサチニブ (スプリセル®) のすべて. (直江知樹監修,(株)メディカルレビュー社(東京),p52-53 所収) 2011. 4 月 10 日発行 ISBN978-4-7792-0588-0

30)宮崎泰司：急性白血病ハンドブッカー WHO 分類第 4 版対応ー (宮崎泰司監修,(株)メディカルレビュー(東京),p2-31 所収)2011. 4 月改訂

31)宮崎泰司：【第 VI 章 血液・造血器】赤血球破碎症候群. 症候群ハンドブック. (井村裕夫総編集,小澤敬也血液・造血器分野編集,(株)中山書店(東京),p315 所収) 2011. 5 月 9 日発行 ISBN978-4-521-73372-2

32)宮崎泰司：【第 VI 章 血液・造血器】骨髄異形成症候群. 症候群ハンドブック. (井村裕夫総編集,小澤敬也血液・造血器分野編集,(株)中山書店(東京),p333 所収) 2011. 5 月 9 日発行 ISBN978-4-521-73372-2

33)宮崎泰司：【第 VI 章 血液・造血器】骨髄不全症候群. 症候群ハンドブック. (井村裕

夫総編集,小澤敬也血液・造血器分野編集,㈱
中山書店(東京),p334 所収) 2011. 5 月 9 日
発行 ISBN978-4-521-73372-2

34)宮崎泰司:【I. MDS とは】MDS の疾患
概念と病態. 骨髄異形成症候群(MDS)のマネ
ジメント. (松田晃編集,㈱医薬ジャーナル
社(大阪・東京),p10-16 所収) 2011.6 月 20
日発行 ISBN978-4-7532-2493-7

35)石川隆之,大屋敷一馬,朝長万左男,松田
晃,真部 淳,宮崎泰司,宮澤啓介:第2部 骨
髄形成症候群. 造血器腫瘍取扱い規約
2010年3月【第1版】(三谷絹子編集,金原
出版(東京),p68-96 所収) 2011年9月
15日発行 ISBN978-4-307-10139-4

36)宮崎泰司:6. 二次性(治療関連)白血
病の治療(移植適応を含む). 白血病診療ポ
ケットブック(松村 到編集,㈱中外医学社
(東京)p153-161 所収)2011年10月15日発
行 ISBN978-4-498-12568-1

37)宮崎泰司:7. 混合型急性白血病の治療
(移植適応を含む). 白血病診療ポケットブ
ック(松村 到編集,㈱中外医学社(東京)
p162-168 所収)2011年10月15日発行
ISBN978-4-498-12568-1

38)宮崎泰司:§3 治療 1. 治療指針. 骨髄
異形成症候群(MDS)診療 up-to-date. (松
田 晃編集, ㈱中外医学社(東京),p90-101 所
収) 2011年10月20日発行
ISBN978-4-498-12570-4

39)宮崎泰司:§1 総論 1. 造血器腫瘍の分
類 A. WHO 分類による骨髄系腫瘍の分類.
白血病・リンパ腫・骨髄腫—今日の診断と治
療(木崎昌弘編集,㈱中外医学社(東京),p2-6
所収) 2011年10月20日発行

ISBN978-4-498-12519-3

40)宮崎泰司:【第IX章 白血病系疾患:腫瘍
性疾患】11. 混合型急性白血病. 血液専門医
テキスト(日本血液学会編集,㈱南江堂(東
京),p258-260 所収) 2011年10月25日発行
ISBN978-4-524-26337-0

41)宮崎泰司:【第IX章 白血病系疾患:腫瘍
性疾患】12. 二次性(治療関連)白血病. 血
液専門医テキスト(日本血液学会編集,㈱南
江堂(東京),p261-263 所収) 2011年10月25
日発行 ISBN978-4-524-26337-0

42)宮崎泰司:I 急性白血病 1. 急性骨髄性
白血病. 現場で役立つ血液腫瘍プロトコ
ール集 改訂版(直江知樹編集, ㈱医薬ジャー
ナル社(大阪・東京),p9-28 所収) 2011年10
月30日発行 ISBN978-4-7532-2518-7

43)今西大介、宮崎泰司:平成21年度:臨床
評価 周術期管理の評価.(厚生労働科学研
究補助金(エイズ対策研究事業) HIV 関連
Lipodystrophy の克服に向けて. 平成20年
度~平成22年度 総合評価報告書 研究代
表者 秋田定伯 pp108-114,所収) 2011.

44)宮崎泰司、今西大介:平成22年度:当科
で経験した HIV 陽性血友病症例の臨床経過.
(厚生労働科学研究補助金(エイズ対策研究
事業) HIV 関連 Lipodystrophy の克服に向
けて. 平成20年度~平成22年度 総合評
価報告書 研究代表者 秋田定伯
pp115-119,所収) 2011.

45)宮崎泰司、今西大介:当科で経験した HIV
陽性血友病症例の臨床経過.(厚生労働科学
研究補助金(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 pp47-51,所収) 2011.

46)宮崎泰司、今西大介：当科で経験した血友病症例の臨床経過. 厚生労働科学研究補助金（エイズ対策研究事業）HIV・HCV 重複感染血友病患者の長期療養に関する参加型研究（H22-エイズ指定-009）平成 22 年度 総括・分担研究報告書 研究代表者 山下俊一 pp115-118,所収) 2011.

47)宮崎泰司：データマネージメント、白血病中央診断と白血病に関するコホート研究. 厚生労働科学研究補助金（がん臨床研究事業）難治性白血病に対する標準的治療法の確立に関する研究 平成 22 年度 総括・分担研究報告書 研究代表者 大西一功 pp75-78,120-125,所収) 2011.

48)大西一功、大野竜三、大竹茂樹、直江知樹、宮崎泰司、小林幸夫、金丸昭久、松村 到、品川克至、宮脇修一、薄井紀子、竹内 仁、伊藤良和、熱田由子、他研究協力者 99 名：難治性白血病に対する標準的治療法の確立に関する研究. 厚生労働科学研究補助金（がん臨床研究事業）難治性白血病に対する標準的治療法の確立に関する研究 平成 20-22 年度 総合研究報告書 大西一功 pp1-22, 所収) 2011.

49)黒川峰夫、石川隆之、宮崎泰司、三谷絹子、中畑龍俊、岡本真一郎、村手 隆、松田晃、通山 薫、大屋敷一馬、直江知樹、小川誠司、鈴木隆浩、木村昭郎、谷本光音、真部淳：不応性貧血（骨髄異形成症候群）. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 特発性造血障害に関する調査研究班（平成 20-22 年度）特発性造血障害疾患の「診療の参照ガイド」（平成 22 年度改訂版）研究代表者 小澤敬也 pp57-98,所

収)2011.

50)小澤敬也、赤司浩一、石川隆之、高折晃史、岡本真一郎、金倉 讓、黒川峰夫、澤田賢一、中尾真二、中畑龍俊、宮崎泰司、村手隆、杉田 稔：特発性造血障害に関する調査研究.（厚生労働科学研究補助金（難治性疾患克服研究事業）特発性造血障害に関する調査研究 平成 22 年度 総括・分担研究報告書 研究代表者 小澤計也 pp1-18 所収) 2011.

51)宮崎泰司：骨髄異形成症候群の国際的予後因子作成事業.（厚生労働科学研究補助金（難治性疾患克服研究事業）特発性造血障害に関する調査研究 平成 22 年度 総括・分担研究報告書 研究代表者 小澤計也 pp46-48 所収) 2011.

52)小澤敬也、赤司浩一、内山 卓、石川隆之、高折晃史、岡本真一郎、金倉 讓、黒川峰夫、澤田賢一、中尾真二、中畑龍俊、朝長万左男、宮崎泰司、村手 隆、杉田 稔：特発性造血障害に関する調査研究.（厚生労働科学研究補助金（難治性疾患克服研究事業）特発性造血障害に関する調査研究 平成 20 年度～22 年度 総括研究報告書 研究代表者 小澤計也 pp1-45 所収) 2011.

53)間野博行、加納康彦、宮崎泰司：「ゲノミクス解析に基づく白血病の新規分類法開発」に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）「ゲノミクス解析に基づく白血病の新規分類法開発」に関する研究 平成 22 年度 総括・分担研究報告書 研究代表者 間野博行 pp1-6, 所収) 2011.

54)宮崎泰司：「正常核型急性骨髄性白血病におけるミエロペルオキシターゼ発現と遺伝

子異常の関係」に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金(第3次対がん総合戦略研究事業)「ゲノミクス解析に基づく白血病の新規分類法開発」に関する研究 平成 22 年度総括・分担研究報告書 研究代表者 間野博行 pp13-15,pp19-20 所収) 2011.

55)三浦史郎、蔵重智美、ムサジャノワ ジャンナ、塚崎邦弘、宮崎泰司、中島正洋:長崎原爆被爆者腫瘍組織バンクの経過報告.

56)長井一浩、于 淑艶、鈴木啓司、片岡未央、佐藤信也、塚崎邦弘、岩永正子、松尾辰樹、上平 憲、山下俊一、朝長万左男、宮崎泰司:原爆被爆者の体性幹細胞における遅延性ゲノム不安定性の研究。(平成 23 年度特別経費(プロジェクト分) 第 7 回広島大学・長崎大学連携研究事業カンファレンスー放射線災害医療の国際教育研究拠点確立に向けた機関連携事業ー 報告書 p47-49 所収)) 2011.

2. 学会発表

1)福島卓也、森内幸美、吉田真一郎、糸永英弘、田口 潤、宮崎泰司:平成23年3月9日(水)ー10日(木):第33回日本造血細胞移植学会:愛媛県県民文化会館(ひめぎんホール)・愛媛看護研修センター:発表:9日(水)・1日目:ワークショップ7「ATL」:第5会場(愛媛県県民文化会館 第6会議室)10:30-12:00:WS1-7-4:長崎県における成人T細胞白血病・リンパ腫(ATL)に対する臍帯血移植(CBT)の治療成績. 2011年(平成23年)第33回日本造血細胞移植学会総会プログラム・抄録集p230,2011

2)松尾真稔、福島卓也、谷口広明、牧山純也、

糸永英弘、田口 潤、宮崎泰司:平成23年3月9日(水)ー10日(木):第33回日本造血細胞移植学会:愛媛県県民文化会館(ひめぎんホール)・愛媛看護研修センター:ポスター発表:9日(水)・1日目:ポスター7「合併症ー感染症②」:ポスター会場①(愛媛看護研修センター大研修室):15:30-17:00:PS-1-090:肺真菌症に対しliposomal Amphotericin B(L-AMB)予防投与により同種移植(allo-HSCT)を施行し得たALL2症例. 2011年(平成23年)第33回日本造血細胞移植学会総会プログラム・抄録集p260,2011

3)松尾真稔、谷口広明、牧山純也、土屋健史、今泉芳孝、波多智子、塚崎邦弘、宮崎泰司、新野大介、大島孝一:平成23年5月28日(土):日本内科学会九州支部主催 第293回九州地方会:長崎大学良順会館他(長崎大学医学部):発表:血液ー50. リンパ球豊富型古典的ホジキンリンパ腫(LRCHL)とくすぶり型成人T細胞性白血病リンパ腫(ATL)を同時合併した1例. プログラムP32, 2011

4)松尾真喜子、今泉芳孝、高崎由美、新野大介、土屋健史、今西大介、田口 潤、対馬秀樹、波多智子、福島卓也、塚崎邦弘、大島孝一、宮崎泰司:平成23年9月3日(土):第1回日本血液学会九州地方会:九州大学総合研究棟(病院地区)講義室102:悪性リンパ腫1:演題7 染色体転座t(2;3)(q23;q27)を伴ったtriple lymphomaの1例. 第1回日本血液学会九州地方会抄録集p13,2011.

5)田口正剛、今西大介、谷口広明、糸永英弘、森

脇裕司,今泉芳孝,田口 潤,吉田真一郎,福島卓也,波多智子,宮崎泰司:平成23年9月3日(土):第1回日本血液学会九州地方会:九州大学総合研究棟(病院地区)講義室102:造血幹細胞移植:演題24 同種造血幹細胞移植後のPh染色体陽性白血病に対するダサチニブの使用経験.第1回日本血液学会九州地方会抄録集p30,2011.

6)宮崎泰司:平成23年10月14日(金)~16日(日):第73回日本血液学会学術集会:名古屋国際会議場(名古屋市熱田区):14日(金)・1日目:座長:第9会場12:30-13:20:コーポレートセミナー8 The different aspects of MDS: Biology, Pathology, Cytogenetics, Classification, Mutations, Prognosis, Treatment : Ayalew Tefferi (Mayo Clinic)

7)Hiroaki Taniguchi, Yoshitaka Imaizumi, Junya Makiyama, Hidehiro Itonaga, Shinya Satou, Takeshi Tsuchiya, Jun Taguchi, Daisuke Imanishi, Hideki Tsushima, Takuya Fukushima, Tomoko Hata, Kunihiko Tsukasaki, Shimeru Kamihira, Tomayoshi Hayashi, Koichi Ohshima, Yasushi Miyazaki:平成23年10月14日(金)~16日(日):第73回日本血液学会学術集会:名古屋国際会議場(名古屋市熱田区):14日(金)・1日目:ポスター発表:ポスター会場1 16:00~:一般ポスター25. ATL 1: PS-1-172 Outcome of adult T-cell leukemia-lymphoma(ATL)after salvage therapy.掲載雑誌:臨床血液52(9)プログラ

ム・抄録集:p1214,2011

8)Shinya Sato, Hideki Tsushima, Koji Ando, Hidehiro Itonaga, Yoshitaka Imaizumi, Daisuke Imanishi, Jun Taguchi, Takuya Fukushima, Shinichiro Yoshida, Tomoko Hata, Yukiyooshi Moriuchi, Masao Tomonaga, Yasushi Miyazaki:平成23年10月14日(金)~16日(日):第73回日本血液学会学術集会:名古屋国際会議場(名古屋市熱田区):14日(金)・1日目:ポスター発表:ポスター第1会場16:00~:一般ポスター29. AML:基礎1: PS-1-202 Analysis of relationship between MPO positive rate and gene mutations (FLT3, NPM, CEBPA)in AML cells.掲載雑誌:臨床血液52(9)プログラム・抄録集:p1224,2011

9)Junya Makiyama, Yoshitaka Imaizumi, Takeshi Tsuchiya, Daisuke Imanishi, Jun Taguchi, Hideki Tsushima, Takuya Fukushima, Tomoko Hata, Kunihiko Tsukasaki, Yasushi Miyazaki, Daisuke Niino, Kouichi Ohshima:平成23年10月14日(金)~16日(日):第73回日本血液学会学術集会:名古屋国際会議場(名古屋市熱田区):15日(土)・2日目:ポスター発表:ポスター会場第17:30~:MTX関連リンパ腫など: PS-2-91 Methotrexate-associated lymphoproliferative disorders in patients with rheumatoid arthritis.掲載雑誌:臨床血液52(9)プログラム・抄録集:p1286,2011

10)Hidehiro Itonaga, Tomoko Hata, Shinya Sato, Emi Matsuo, Yoshitaka Imaizumi, Daisuke Imanishi, Jun Taguchi, Yasuhisa Kawaguchi, Hideki Tsushima, Takuya Fukushima, Shimeru Kamihira, Masao Tomonaga, Yasushi Miyazaki : 平成23年10月14日(金)～16日(日) : 第73回日本血液学会学術集会 : 名古屋国際会議場(名古屋市熱田区) : 16日(日)・3日目 : 発表 : 第9会場13:30～14:45 : 一般口演 78 . CML : 症例 : OS-3-91 Successful treatment for a CML patients with T315I BCR-ABL mutation by imatinib plus interferon- α .掲載雑誌 : 臨床血液52(9)プログラム・抄録集 : p1130,2011

11)加藤丈晴、牧山純也、波多智子、今西大介、今泉芳孝、田口潤、塚崎邦弘、宮崎泰司、新野大介、大島孝一 : 平成23年11月20日(日) : 日本内科学会九州支部主催 第295回九州地方会 : 佐賀大学医学部臨床講堂 : 【第5会場 講義棟1102】 (血液2)11:12～12:08 : 121 左前腕部腫瘍を契機に診断された芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍の1例. 日本内科学会九州支部主催 第295回九州地方会,抄録集p60, 2011.

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得
該当無し
2. 実用新案登録
該当無し
3. その他
該当無し

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）
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
平成 23 年度 分担研究報告書

HCV 関連生体肝移植症例の予後と、
IFN 治療効果並びに HTLV-1 重複感染の関連

研究分担者：中尾一彦
(長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 消化器病態制御学 教授)

研究要旨

成人初回 HCV 関連生体肝移植症例の予後は、IFN 使用歴ある例と SVR 例で優れており、HTLV-1 感染例で増悪することが分かった。IL28BSNP は肝移植後の IFN 治療効果に関与しているが、生命予後に関する影響は今後の検討が必要である

共同研究者
市川 辰樹、(長崎大学病院 消化器内科)

A. 研究目的

生体肝移植は末期肝疾患の治療法として最も有効な手段である。しかし、最も症例の多い HCV 関連例において他疾患よりその予後が悪いことが知られている。そしてその原因の解析は充分なされていない。今回我々は自験例において HCV 関連例における予後因子の解析を試みた。また最近 HCV 感染に関して IL28BSNP の重大な関与が指摘されており、生体肝移植例においても同様に報告されている。当科の HCV 関連症例でも IL28BSNP の判定を 2010 年 3 月から開始したのでその結果も併せて報告する。

B. 研究方法

当院で 2010 年 12 月までに行われた生体肝移植は 137 例、成人例は 123 例であった。HCV 関連は 48 例（2 例は再移植）、肝癌合併は 53 例に認められ、2 例がミラノ基準を逸脱していた。全例を対象とし死亡と再肝移植をエンドポイントとして解析した。検討する因子は当院で行われている移植前のルーチン検査をすべて用いた。HCV 感染レシピエントとそのドナーは承諾を得られた症例のみ PBMC から DNA を抽出し IL28BSNP を登院においてダイレクトシー

クエンス法で判定した。

(倫理面への配慮)

個人名については個人情報管理者および研究担当者のみが保管管理する。資料取扱の際は極力 ID 等での個人識別を行うよう取り計らう。個人名の記載のある試料を破棄する際は個人名を判別できないよう消して破棄し、個人情報を保護する。試料提供者への遺伝情報の開示においては、開示により提供者の健康増進に寄与する具体的方法を提示することができる場合に開示することとする。(長崎大学ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理委員会承認 100506)。

C. 研究結果

当院でも、成人初回生体肝移植例を対象に、HCV 関連 46 例と他 73 例の生命予後を比較した場合、HCV 例において有意に生存期間が短い。この 2 群間では MELD や CP スコアは有意差はないが、年齢は有意に HCV 群が高かった。また DM 合併率、HCC 合併率も HCV 群が高い。次に HCV 関連症例において、生存に寄与する因子を検討すると、年齢、DM、HCC は関与が無く、新たに、IFN 使用、IFN による SVR、HTLV-1 感染、が有意に関係することが分かった。IL28BSNP 解析 (rs8099917) は、27 例に

解析を行い、レシピエントが MAJOR(TT)型が 21 例、MINOR(TG+GG)6 例、ドナーが MAJOR 型 22 例、MINOR 型 5 例であった。IFN 治療にて効果判定可能な 16 例のうち SVR 例は 6 例あるが全例ドナー、レシピエント共に MAJOR 型であり、ドナーレシピエントどちらかが MINOR 型の 3 例はいずれも null-responder であった。IL28BSNP 別の生存率に有意差は認められていない。

D. 考察

IL28B と HCV 関連肝移植との関係は最近言及されてきている。当院での検討では HCV 関連疾患における肝移植の予後と IL28B との間に関連は認められていない。しかし、IFN 使用や IFN 使用による SVR (治癒) が予後と関連するのであれば IL28BSNP との間に関連がある可能性があり今後症例数を増やし他再検討が必要である。レシピエントやドナー別の IL28BSNP 検討も必要である。HTLV-1 は欧米では稀な疾患であるが、HIV と同じレトロウイルスである。長崎県は高浸淫地区であり、少数例ではあるが解析したところ HCV 関連疾患と共感染した場合には移植症例の予後に影響を与える結果となった。その増悪因子としての原因は不明であるが充分注意喚起を行う必要がある。

E. 結論

成人初回 HCV 関連生体肝移植症例の予後は、IFN 使用歴ある例と SVR 例で優れており、HTLV-1 感染例で増悪することが分かった。IL28BSNP は肝移植後の IFN 治療効果に関与しているが、生命予後に関する影響は今後の検討が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Taura N, Ichikawa T, Miyaaki H, Yatsunami H, Ishibashi H, Nakao K: Prevalence of type 2 diabetes mellitus

in Japanese patients with hepatocellular carcinoma. *Exp Ther Med* 2 (1): 81-84, 2011.

2. Taura N, Fukushima N, Yatsunami H, Takami Y, Seike M, Watanabe H, Mizuta T, Sasaki Y, Nagata K, Tabara A, Komorizono Y, Taketomi A, Matsumoto S, Tamai T, Muro T, Nakao K, Fukuizumi K, Maeshiro T, Inoue O, Sata M: The incidence of hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C infection decreased in Kyushu area. *Med Sci Monit* 17 (2): PH7-11, 2011.
3. Kawaguchi T, Kakuma T, Yatsunami H, Watanabe H, Saitsu H, Nakao K, Taketomi A, Ohta S, Tabaru A, Takenaka K, Mizuta T, Nagata K, Komorizono Y, Fukuizumi K, Seike M, Matsumoto S, Maeshiro T, Tsubouchi H, Muro T, Inoue O, Akahoshi M, Sata M: Data mining reveals complex interactions of risk factors and clinical feature profiling associated with the staging of non-hepatitis B virus/non-hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 41 (6): 564-571, 2011.
4. Miyaaki H, Ichikawa T, Taura N, Miura S, Shibata H, Isomoto H, Takeshima F, Nakao K: Predictive value of the fibrosis scores in patients with chronic hepatitis C associated with liver fibrosis and metabolic syndrome. *Intern Med* 50 (11): 1137-1141, 2011.

5. Hidaka M, Takatsuki M, Soyama A, Miyaaki H, Ichikawa T, Nakao K, Kanematsu T, Eguchi S: Living donor liver transplantation from a donor previously treated with interferon for hepatitis C virus: a case report. *J Med Case Reports* 5 : 276, 2011.
 6. Ozawa E, Abiru S, Nagaoka S, Yano K, Komori A, Migita K, Yatsuhashi H, Taura N, Ichikawa T, Ishibashi H, Nakao K: Ferritin/alanine aminotransferase ratio as a possible marker for predicting the prognosis of acute liver injury. *J Gastroenterol Hepatol* 26 (8): 1326-1332, 2011.
 7. Ichikawa T, Taura N, Miyaaki H, Matsuzaki M, Eguchi S, Takatsuki M, Kanematsu T, Nakao K: Successful pegylated interferon alpha2a monotherapy for hepatitis C virus infection in a transplanted patient who relapsed after the preceding course. *Transpl Infect Dis* 13 (4): 438-440, 2011.
 8. Miyaaki H, Ichikawa T, Taura N, Miuma S, Kawaguchi M, Kohno R, Isomoto H, Takeshima F, Nakashima O, Nakao K: Imaging of focal nodular hyperplastic-like nodules in alcoholic liver cirrhosis patients using gadolinium-ethoxybenzyl-diethylenetriamine pentaacetic acid magnetic resonance imaging. *Clin J Gastroenterol* 4 (4): 266-272, 2011.
 9. Honda T, Miyaaki H, Ichikawa T, Taura N, Miuma S, Shibata H, Isomoto H, Takeshima F, Nakao K: Clinical characteristics of hepatocellular carcinoma in elderly patients. *Oncology Letters* 2 (5): 851-854, 2011.
 10. Miyaaki H, Ichikawa T, Yatsuhashi H, Taura N, Miuma S, Usui T, Mori S, Kamihira S, Tanaka Y, Mizokami M, Nakao K: Suppressor of cytokine signal 3 and IL28 genetic variation predict the viral response to peginterferon and ribavirin. *Hepatology Res* 41 (12): 1216-1222, 2011.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）
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
平成 23 年度 分担研究報告書

C 型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法の進歩と今後
- (インターフェロン Free 抗 HCV 療法)

研究分担者：八橋 弘

(独立行政法人国立病院機構長崎医療センター臨床研究センター 治療研究部長)

研究協力者：阿比留正剛 (長崎医療センター肝臓内科 医長)

釘山有希 (長崎医療センター肝臓内科 肝臓内科医師)

研究要旨

HIV/HCV 重複感染者においても HCV 単独感染者と同様に、抗 HCV 療法を用いて HCV を駆除することにより、予後の改善が期待されるが、HIV/HCV 重複感染者は抗 HCV 療法に対して抵抗を示すこと、著効率が低いことが明らかとなっている。また HIV/HCV 重複感染者では身体的、精神的合併症を有している者が多いことから、インターフェロン (IFN) を基本とする現在の治療法を導入できない患者も少なくない。その観点からは、HIV/HCV 重複感染者では特に IFN なしの (IFN free) 抗 HCV 療法の開発が望まれている。

2011 年 11 月、米国肝臓学会にて、3つの IFN free の治療法の成績が発表されたことから、その最新情報を本研究班報告として紹介した。12 週から 24 週の期間、IFN free の内服の抗ウイルス剤を 2-3 製剤服用することで 59-100%の著効率 (SVR 率) が報告されていたことをまとめた。いずれも高い著効率を示しながらも軽微な副作用と報告されている。HIV/HCV 重複感染者においても、早期の IFN なしの (IFN free) 抗 HCV 療法の開発が望まれる。

A. 研究目的

HIV 感染者では、多剤併用療法が可能となって以来、免疫不全を原因とする死亡は減少するも、HIV/HCV 重複感染者においては、肝疾患を死亡原因とする患者数が増加していることが問題となっている。

HCV 単独感染者に比較して HIV/HCV 重複感染者の肝疾患病変の特徴は、C 型慢性肝炎の進行が早い、高 HCV-RNA 量者が多いといった点が指摘されている。

HIV/HCV 重複感染者においても HCV 単独感染者と同様に、抗 HCV 療法を用いて HCV を駆除することにより、予後の改善が期待されるが、HIV/HCV 重複感染者は抗 HCV 療法に対して抵抗を示すこと、著効率が低いことが明らかとなっている。

また HIV/HCV 重複感染者では身体的、精神的合併症を有している者が多いことから、インターフェロン (IFN) を基本とする現在の治療法を導

入できない患者も少なくない。その観点からは、HIV/HCV 重複感染者では特に IFN なしの (IFN free) 抗 HCV 療法の開発が望まれている。

一方、最近、HCV の感染ライフサイクルやウイルスの構造的特徴が明らかとなったことから、これらの情報に基づいた C 型肝炎に対する新しい抗ウイルス剤の開発、すなわち Direct Antiviral Agents (DAAs) と名称される HCV に対する新薬の開発が世界中でおこなわれるようになった。新規薬剤として、HCV プロテアーゼ阻害剤、HCV ポリメラーゼ阻害剤、HCV 進入阻害剤、シクロフィリン阻害剤、HCV 非特異的抗ウイルス剤などの開発がおこなわれているが、その中でも HCV プロテアーゼ阻害剤であるテラプレビル (Telaprevir : VX-950) の開発が最も先に進み、2011 年 12 月には、わが国でも、その使用が可能となった。

2011 年 11 月、米国肝臓学会にて、3つの IFN

free の治療法の成績が発表されたことから、その最新情報を本研究班報告として紹介する。

B. 研究方法

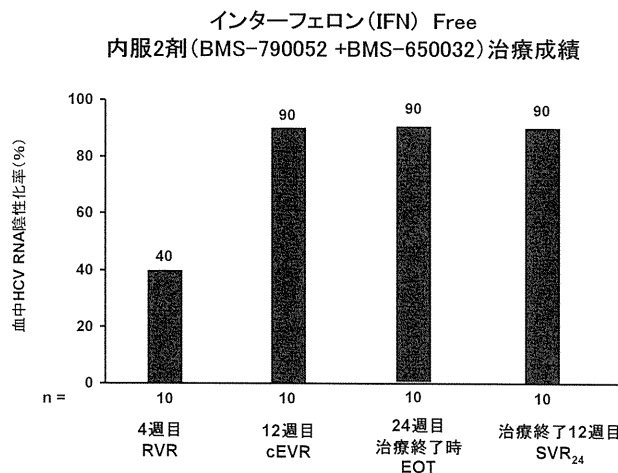
2011 年米国肝臓学会 (Boston.4-8.Nov) で発表された抗 HCV 療法の開発試験に関する演題の中から、IFN free の治療法の成績をまとめた。

C. 研究結果

広島大学の茶山は、前治療ペグインターフェロン/リバビリン無効の HCV1b 型の日本人症例 10 例に対して、再治療として NS5A 阻害剤である BMS-790052 とプロテアーゼ阻害剤 BMS-650032 の内服 2 剤の 24 週間治療の成績を報告した。10 例中 1 例が治療 2 週目で高ビリル

ビン血症を理由に治療を中断したが、残りの 9 例は 24 週間の治療が継続できたという。この 9 例は全例治療終了 12 週目の時点でも HCVRNA 陰性化 (SVR12) がえられ著効率 90%と報告した。なお、2 週目に治療を中断した症例も、治療後 HCVRNA 持続陰性化がえられたという。副作用として消化器症状、肝障害などがみられたが全般的に軽微であったという。

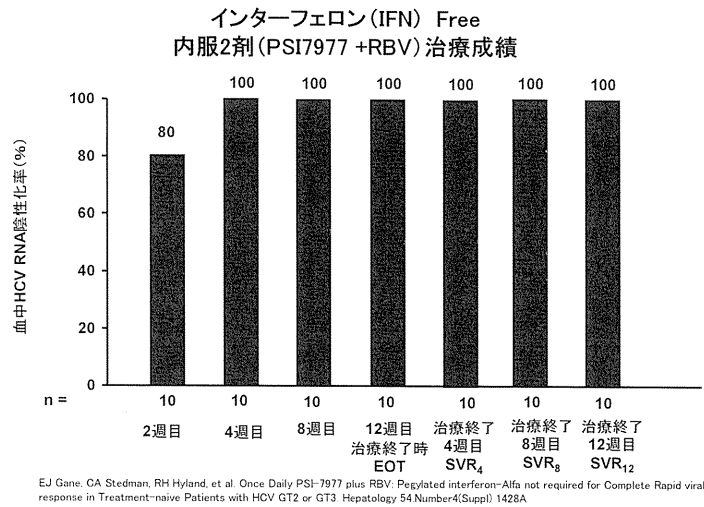
(K.Chayama1, S.Takahashi1,J.Toyota et.al. Dual therapy with the NS5A inhibitor BMS-790052 and the NS3 protease inhibitor BMS-650032 in HCV genotype 1b-infected null responders. Hepatology 54. Number 4(Suppl) 1428A



K.Chayama1, S.Takahashi1,J.Toyota et.al Dual therapy with the NS5A inhibitor BMS-790052 and the NS3 protease inhibitor BMS-650032 in HCV genotype 1b-infected null responders Hepatology 54: Number4(Suppl) 1428A

ニューージーランドの E Gane は、HCV2.3 型の初回症例 10 例に対して HCV ポリメラーゼ阻害剤である PSI-7977 とリバビリン (RBV) の経口 2 剤を 12 週間投与した成績を 10 例に投与をおこない、治療 2 週目に 8 例 (80%) 4 週目には 10 例 (100%) が血中 HCVRNA が陰性化したという。治療終了 12 週目の時点でも全例が HCVRNA 陰性化 (SVR12) がえられ著効率 100%と報告し

た。副作用として頭痛、倦怠感がみられたがその程度は軽微であったという。(EJ Gane, CA Stedman, RH Hyland, et al. Once Daily PSI-7977 plus RBV: Pegylated interferon-Alfa not required for Complete Rapid viral response in Treatment-naive Patients with HCV GT2 or GT3. Hepatology 54. Number 4(Suppl) 377A.



ドイツの S.Zeuzem らは、HCV1 型初回治療例に対する 2 種の経口直接作用型抗 C 型肝炎ウイルス剤（プロテアーゼ阻害剤 BI201335 NA、ポリメラーゼ阻害剤 BI 207127 NA）の併用に、リバビリン（RBV）を加えた群および加えない群の成績を発表した。本試験で最短の 16 週間治療を受けた患者の 59%が治療終了 12 週目の時点で HCV RNA 陰性化（SVR12）がえられたと報告した。（Zeuzem, Stefan, et al. Virologic response to an interferon-free regimen of BI201335 and BI207127, with and without ribavirin, in treatment-naive patients with chronic genotype-1 HCV infection: Week 12 interim results of the SOUND-C2 study. Hepatology 54: Number4(Suppl) 1436A）

D. 結論

2011 年 11 月、米国肝臓学会にて、3つの IFN free の治療法の成績が発表されたことから、その最新情報を本研究班報告として紹介した。12 週から 24 週の期間、IFN free の内服の抗ウイルス剤を 2-3 製剤服用することで 59-100%の著効率（SVR 率）が報告されていたことをまとめた。いずれも高い著効率を示しながらも軽微な副作用と報告されている。HIV/HCV 重複感染者においても、早期の IFN なしの（IFN free）抗 HCV 療法の開発が望まれる。

E. 研究発表

1.論文発表

1. Fujino T, Nakamuta M, Aoyagi Y, Kohjima M, Satoh T, Fukuda M, Ishibashi

- H, Yatsushashi H, Enjoji M. Early dynamics of viremia in patients with genotype 1b chronic hepatitis C: Peg-IFNalpha2a shows earlier viral decline than peg-IFNalpha2b in combination therapy with ribavirin. Med Sci Monit. 2011 Dec 1;17(12):CR687-691.
2. Miyaaki H, Ichikawa T, Yatsushashi H, Taura N, Miuma S, Usui T, Mori S, Kamihira S, Tanaka Y, Mizokami M, Nakao K. Suppressor of cytokine signal 3 and IL28 genetic variation predict the viral response to peginterferon and ribavirin. Hepatol Res. 2011 Dec;41(12):1216-1222.
3. Yatsushashi H, Ohnishi Y, Nakayama S, Iwase H, Nakamura T, Imawari M. Anti-hypoalbuminemic effect of branched-chain amino acid granules in patients with liver cirrhosis is independent of dietary energy and protein intake. Hepatol Res. 2011 Nov;41(11):1027-1035.
4. Tanaka Y, Kurosaki M, Nishida N, Sugiyama M, Matsuura K, Sakamoto N, Enomoto N, Yatsushashi H, Nishiguchi S, Hino K, Hige S, Itoh Y, Tanaka E,

- Mochida S, Honda M, Hiasa Y, Koike A, Sugauchi F, Kaneko S, Izumi N, Tokunaga K, Mizokami M. Genome-wide association study identified ITPA/DDRGK1 variants reflecting thrombocytopenia in pegylated interferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Hum Mol Genet.* 2011 Sep 1;20(17):3507-16.
5. Kawaguchi T, Kakuma T, Yatsuhashi H, Watanabe H, Saito H, Nakao K, Taketomi A, Ohta S, Tabaru A, Takenaka K, Mizuta T, Nagata K, Komorizono Y, Fukuizumi K, Seike M, Matsumoto S, Maeshiro T, Tsubouchi H, Muro T, Inoue O, Akahoshi M, Sata M. Data mining reveals complex interactions of risk factors and clinical feature profiling associated with the staging of non-hepatitis B virus/non-hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res.* 2011 Jun;41(6):564-571.
6. Ozawa E, Abiru S, Nagaoka S, Yano K, Komori A, Migita K, Yatsuhashi H, Taura N, Ichikawa T, Ishibashi H, Nakao K. Ferritin/alanine aminotransferase ratio as a possible marker for predicting the prognosis of acute liver injury. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011 Aug;26(8):1326-32.
7. Ito K, Higami K, Masaki N, Sugiyama M, Mukaide M, Saito H, Aoki Y, Sato Y, Imamura M, Murata K, Nomura H, Hige S, Adachi H, Hino K, Yatsuhashi H, Orito E, Kani S, Tanaka Y, Mizokami M. The rs8099917 Polymorphism, Determined by a Suitable Genotyping Method, is a Better Predictor for Response to Pegylated Interferon- α /Ribavirin Therapy in Japanese Patients than Other SNPs Associated with IL28B. *J Clin Microbiol.* 2011 May;49(5):1853-60.
8. Taura N, Fukushima N, Yastuhashi H, Takami Y, Seike M, Watanabe H, Mizuta T, Sasaki Y, Nagata K, Tabara A, Komorizono Y, Taketomi A, Matsumoto S, Tamai T, Muro T, Nakao K, Fukuizumi K, Maeshiro T, Inoue O, Sata M. The incidence of hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C infection decreased in Kyushu area. *Med Sci Monit.* 2011 Feb 1;17(2):PH7-11.
2. 学会発表
なし。
- F. 知的財産権の出願・登録状況
なし。

HIV/HCV 重複感染血友病患者における
肝移植適応判断と適応外患者の情報収集・解析

研究分担者：兼松隆之
(長崎大学大学院医歯薬学総合研究科移植再生医療外科学 名誉教授)

研究要旨

Highly active anti-retroviral therapy (HAART)の登場により、HIV のコントロールが改善し、1995 年以降、HIV 感染例の死亡数は減少し、死因における肝疾患の割合が増加してきた。本研究では、血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者群における肝疾患の特徴的な病態を把握し、これらの症例に対する、より適切な肝移植適応基準を作成することを目的とし、肝予備能評価を含めた検査プログラムを作成し実施した。

A. 研究目的

末期肝疾患への有効な治療法として肝移植がオプションとなる。本研究では、血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者群に特徴的な病態を把握することにより、これらの症例に対する、より適切な肝移植適応基準を作成することを目的とし、肝予備能評価を含めた検査プログラムを作成し実施した。

B. 研究方法

日本全国より HIV/HCV 重複感染患者を受け入れ、肝機能検査)、肝予備能評価 [ICG15 分停滞率 (ICGR15)、アジアロ肝シンチ]、腫瘍マーカー(AFP、PIVKA-II)、HCV-RNA を測定、また腹部造影 CT、上部消化管内視鏡等を施行し、系統的な肝機能評価を行った。

(倫理面への配慮)

本研究の参加には、十分なインフォームドコンセントを文書で得ることを条件とした。検査により得られたデータ、記録は担当医師が管理

し、報告・発表に際しては個人の特定される情報は公表されず、本研究への参加は自由意志による参加であり、患者はいつでもこれを撤回できるとした。

また、検査結果の告知に関しては事前の本人の意思に従い、本人、或いは指定された人以外には知らせず、告知を希望しない場合は一方的に通知する事はしなかった。試料等の目的外使用は施行しなかった。

C. 研究結果

2011 年 7 月までに、30 名に検査を施行。全例 HIV 抗体・HCV 抗体陽性の血友病男性、年齢 39 (30-68) 歳 (以下、中央値と範囲)。症例総数 30 例中 27 例において、HIV-RNA は、HAART により検出感度未満に増殖が抑制されていた。HCV-RNA は、検出 14 例、非検出 16 例であり、インターフェロンによるウィルス抑制効果がみられた症例を半数以上に認めた。血液検査では、血小板数 $17.0 \times 10^4/\mu\text{l}$ (4.9-34.8)であり、 $10.0 \times 10^4/\mu\text{l}$ 未満を 6 例認めた。一般肝機能検査項目は、総ビリルビン値

0.9 (0.4-4.3) mg/dl、PT 85 (43-116) %、血清アルブミン値 4.5 (3.1-5.5) g/dl、ALT 49(11-127) IU/l と肝機能が保たれている症例の割合が多かった。腫瘍マーカーは AFP 3.3 (2-654) ng/ml、PIVKA-II 21 (8-128) AU/ml であった。予備能評価では、ICG15 分停滞率 (以下 ICGR15) 7 (2-62) %、アジアロ肝シンチ LHL₁₅ 0.907 (0.692-0.971) であった。ICGR15 では、>10%の症例が 40%、またアジアロ肝シンチ LHL₁₅ は<0.90 症例が 37%であり、一般肝機能検査では正常範囲内のデータを示す症例の中にも予備能は低下している症例が含まれていた。

上記結果より重症度分類を行うと、Child-Pugh 分類におけるスコアは 5 (5-10) 点、A27 例、B1 例、C2 例と重症度 A の症例が殆どであったが、Child-Pugh 分類の脳症の項目を除き、他の 4 項目と ICGR15 で評価される肝障害度では、ICGR15 を反映し、肝障害度 A23 例、B6 例、C1 例と中等度以上の肝機能障害を認める例の割合が増加した。PT、総ビリルビン値、クレアチニン値、透析導入の有無にて評価される Model for End-stage Liver Disease (MELD) スコアは 8 (6-15) であった。

腹部 CT では、肝硬変が 11 例、慢性肝炎 11 例、正常肝 8 例であり、脾腫を 17 例 (57%) に認めた。ミラノ基準外の肝細胞癌を 1 例に認め、また胆管細胞癌を 1 例に認めた。また門脈血栓を 2 例に認めた。2 例ともに門脈本幹から肝内までに達する広汎な門脈血栓であった。

上部消化管内視鏡では、8 例に食道静脈瘤を認めた。食道静脈瘤の程度としては全例 F1 であったが、3 例では RC 陽性であり、治療の適応と考えられた。

検査を行った 30 名のうち、2 名が観察期間中に死亡した。1 名は腹部造影 CT にて肝細胞癌を認めた症例で、肝細胞癌の進行による死亡であった。1 名は、門脈血栓を認めた症例であり、急速に進行する肝不全にて死亡した。

D. 考察

検査プログラムの結果より、HIV/HCV 重複感染患者は、一般肝機能検査の結果からは Child-Pugh 分類 A という症例が殆どであるが、実はその中に肝予備能の低下や門脈圧亢進を認める症例が含まれている事が判明した。HIV/HCV 重複感染者は HCV 重複単独感染者に比して、肝の線維化の進行が早く、また HCC を早期に発症する事が報告されている。また近年、HIV 感染者における非肝硬変性門脈圧亢進症 (non cirrhotic portal hypertension, NCPH) の発症が報告されている。これらの患者に共通することは、HIV 感染歴が長く、HAART 服用歴が長いという事である。この二点において、本邦の汚染血液製剤による HIV 感染者は発症のリスクを有していると考えられ、本研究でも 2 名の患者に門脈血栓が認められ、NCPH の発症が疑われた。

Pineda らは、HIV/HCV 重複感染者が、肝性脳症や食道静脈瘤破裂など hepatic decompensation のエピソードを認めた後の予後が、同条件の HCV 単独感染者に比し、著明に不良であるという結果から、HCV 単独感染者とは異なった肝移植適応を設定すべきだと主張している。本研究の対象患者においても、Child-Pugh 分類 A であっても肝予備能は低下していることから、消化管出血や肝性脳症などのエピソードが生じた後は、Pineda らの報告のような経過をたどる可能性が十分考えられる。しかしながら、現在、肝移植の保険適応は、非代償期の肝硬変となっており、重複感染者の大部分が Child-A であるため、実は肝予備能が低下していたり、門脈圧亢進が進行していたりする場合でも、フォローアップ中になかなか肝移植が検討されない事が多いと考えられる。

E. 結論

HIV/HCV 重複感染者に対する長期的な診療方針として、治療のオプションとして肝移植を考慮しておく事が望ましいと思われる。予備能

低下やNCPHの存在などHIV/HCV重複感染者に特徴的な病態を考慮した肝移植の適切な適応基準の設定について、検討を続ける事が重要であると言える。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) S. Eguchi, A. Soyama, M. Hidaka, M. Takatsuki, I. Muraoka, T. Tomonaga, T. Kanematsu.

Liver transplantation for patients with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfection with special reference to hemophiliac recipients in Japan. Surg Today. 2011;41:1325-31.

2) 高槻光寿、江口 晋、兼松隆之
生体肝移植における門脈血行異常
日本門脈圧亢進症学会雑誌 2011;17:6.

2. 学会発表

1) 高槻光寿、江口 晋、日高匡章、曾山明彦、朝長哲生、村岡いづみ、黒木 保、足立智彦、金高賢悟、兼松隆之
HIV/HCV 重複感染患者の死因：肝移植の適応とタイミングに関する考察. 第47回日本肝臓学会 2011.6.2-3. 東京

2) 高槻光寿、江口 晋、曾山明彦、原 貴信、村岡いづみ、黒木 保、大野慎一郎、金高賢悟、兼松隆之. HIV/HCV 重複感染患者は思った以上に肝障害が進行している：肝移植のタイミングに関する考察. 第25回日本エイズ学会 2011.11.30-12.2. 東京

3) 曾山明彦、高槻光寿、日高匡章、村岡いづみ、足立智彦、黒木 保、兼松隆之、江口 晋. HIV/HCV 重複感染者に特異的な非肝硬変性門脈圧亢進症に関する検討. 第18回日本門脈圧亢進症学会 2011.9.15-16. 福岡

4) 曾山明彦、高槻光寿、日高匡章、村岡いづみ、山口 泉、田中貴之、木下綾華、原 貴信、大野慎一郎、望月響子、足立智彦、伊藤信一郎、林田直美、山之内孝彰、藤田文彦、金高賢悟、南 恵樹、黒木 保、江口 晋. 血液製剤による HIV/HCV 重複感染者に対する肝移植適応に関する考察. 第47回日本移植学会 2011.10.4-6 仙台

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）
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
平成 23 年度 分担研究報告書

リポディストロフィー経過と免疫賦活効果を持つ薬剤検討

研究分担者：秋田定伯（長崎大学病院形成外科 講師）

研究要旨

脂肪幹細胞を含む脂肪組織移植は最大 2 年間近くの経過観察で、安全で効果を維持していた。経年変化検討では HIV 関連リポディストロフィーの症状、現象は改善されておらず、外科療法の治療なしに改善は得られていない。治療希望者は 1 2 名以上おられるため、今後脂肪幹細胞を含む新規治療法と血管茎付き遊離皮弁などの既存の外科療法との効果的な判定を 3 次元 CT、臨床写真、臨床検査で検討する必要がある。生体機能活性素材を SCID マウスへ継続経口・経腸投与により、CD4 値、単球・マクロファージ、NK 細胞の血中割合が濃度依存・時間依存性に増強された。一部脾臓組織検査では、リンパ濾胞の萎縮と高度なものでは髓外造血を来しており、本素材が強力な免疫系統への作動効果を有すると考えられた。全例で肝臓異常は認められていない。今後詳細な臨床への適用について安全性・有効性検証は必要と考えられるものの、有望な治療候補であると推察された。

A. 研究目的

脂肪細胞希望及び術後患者の経過観察及び免疫賦活物質で HIV・HCV 重複感染患者などの長期療養にも使用可能と思われる生体機能活性素材の機能性及び安全性の検証すること。

B. 研究方法

平成 21 年～22 年度期間の治験例の術後追跡検討と新規治療希望者、経過観察者の検討を 3 次元 CT 及び臨床検討（診察、臨床写真撮影）し、生体機能活性素材（“筑波エンザイム”、(株)アジア環境研究所、大分市）の SCID マウス、野生型マウスへ最大 1 4 日間連続経口・経腸投与による、容量依存試験による安全性・有効性を検討した。平成 24 年 2 月 14 日までに計 22 名の全身脂肪検診を 3 次元 CT、臨床写真撮影、触診で検討した。内訳は平成 21 年～22 年度

長崎大学病院で脂肪細胞を受けた方の経過観察が 5 例(8 回、4 名は年度内に 2 回観察)、血液製剤による HIV リポディストロフィーで経年的観察をされている方が 2 名、長崎大学 兼松班との協力新規希望者が 12 名であった。臨床検討はこれまでの報告に準じ、3 次元 CT 撮影と“標準化”臨床撮影及び臨床調査した。マウスモデルは SCID マウス (B17/Icr scid/scid ♂) 80 匹、対照マウスとして (B17/Icr +/+ ♂) 20 匹に“筑波エンザイム” (虫夏草をベースとしチャガ、紅豆彩、キャツクロー製造抽出後の液体配合物) を 0 日～1 4 日まで金属カニューラを用いて毎朝午前 1 0 時に、group 1;0.025 ml/匹/日、group 2;0.050 ml/匹/日、group 3;0.100 ml/匹/日、group 4;0.150 ml/匹/日 投与し、各群 n=5 として 0 日、1 日、7 日、1 4 日で麻酔後採血、一部脾臓、肝臓を病

理組織検討実施した。

CD4 (FITC rat anti-Mouse CD4 (L3T4))、
単球・マクロファージ (APC Rat anti-Hu, Mouse
CD11b (integrin α M chain))、
NK 細胞 (PE Rat anti-Mouse CD49b/Pan-NK
cells) を用いて末梢血を調査した。

FACS の実験手順

1. 10 μ L of FcR ブロッキング 溶液を各々の
サンプル内に添加し5分間インキュベート
2. 10 μ L の蛍光認識抗体 (CD4-FITC,
CD49-PE, CD11b-APC) を加え 30 分間暗室
室温管理
3. 3mL の溶解バッファーを各サンプルに入れ、
室温で5分間反応させる lysing buffer to
each sample to lyse the samples at room
temperature for 5min.
4. 4 $^{\circ}$ C で5分間 300xg で遠心分離
5. 表層溶液を破棄し、沈降ペレットを 2%
FBS (Fetal Bovine Serum) 加 PBS 1ml にて
再度溶液化
6. Becton Dickinson 社 FACS Vantage SE にて
解析
7. 各サンプル 5,000 細胞について記録解析

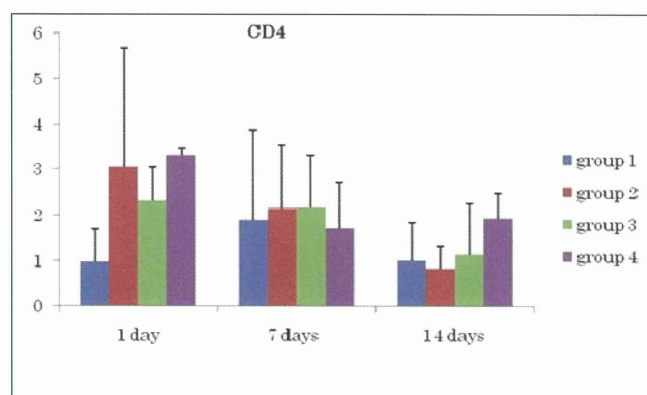
TNF α 活性測定 (長浜ライフサイエンスラボ
ラトリー、オリエンタル酵母工業株式会社) を
実施し、一部脾臓、肝臓についてはマウスの脾
臓および肝臓を10%中性緩衝ホルマリンに浸
漬した状態で受領した。常法に従い、切り出し、
パラフィン包埋後、約3 μ m に薄切しHE 染色を
施した (バイオ病理研究所、大分市)。

(倫理面への配慮) 長崎大学病院臨床倫理委
員会承認08070297、長崎大学医歯薬学総合研究
科 倫理委員会11081853及び長崎大学動物実

験計画書1008020871により臨床研究及び動物
実験について承認を頂き、更に直前に再度イン
フォームド・コンセントを受諾し、研究実施し
ている

C. 研究結果

3次元CT及び臨床検討では、平均年齢 42.8
歳 (最年少 32~最高齢 62 歳)、平均 Body Mass
Index (BMI) 2052 \pm 1.85 (17.2~24.2)、手
術例では術後最大1年10ヶ月の経過で臨床的
に改善しており、移植部位の脂肪組織も定着し
ており安全で有効であると思われた。また、経
年観察者では抗 HIV 剤の改良などにもかかわ
らず、HIV 関連リポディストロフィーの著明な
改善は認められない。生体機能活性素材 (“筑
波エンザイム”) 投与実験では、CD4 値 (%) で
は

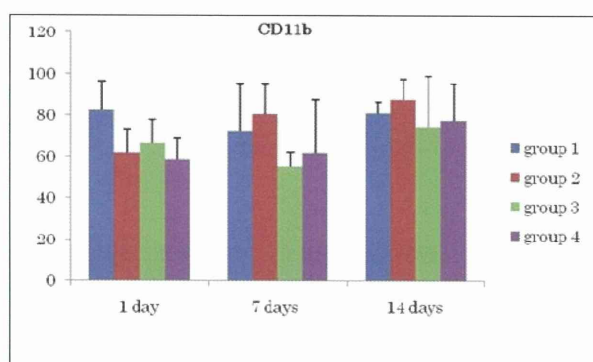


Bonferroni/Dunnm検定により、

- Group1, 1 day vs. SCID ($p < 0.01$)
- Group1, 1 day vs. WT ($p < 0.01$)
- Group1, 7 days vs. SCID ($p < 0.01$)
- Group1, 7 days vs. WT ($p < 0.01$)
- Group1, 14 days vs. SCID ($p < 0.01$)
- Group1, 14 days vs. WT ($p < 0.01$)
- Group2, 1day vs. SCID ($p < 0.01$)
- Group2, 7 days vs. SCID ($p < 0.01$)
- Group2, 7 days vs. WT ($p < 0.01$)

Group2, 14 days vs. SCID (p<0.01)
 Group2, 14 days vs. WT (p<0.01)
 Group3, 1 day vs. SCID (p<0.01)
 Group3, 1 day vs. WT (p<0.05)
 Group3, 7 days vs. SCID (p<0.01)
 Group3, 7 day vs. WT (p<0.01)
 Group3, 14 days vs. SCID (p<0.01)
 Group3, 14 days vs. WT (p<0.01)
 Group4, 1 day vs. SCID (p<0.05)
 Group4, 7 days vs. SCID (p<0.01)
 Group4, 7 days vs. WT (p<0.01)
 Group4, 14 days vs. SCID (p<0.01)
 Group2, 14 days vs. WT (p<0.05)
 で有意差を認めた。

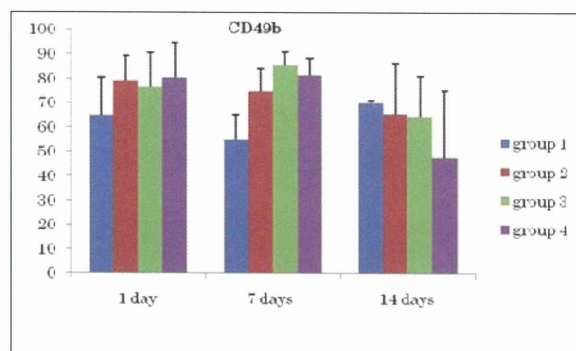
CD11b 値 (%) は



Bonferroni/Dunn 検定で、
 Group2, 14 days vs. WT (p<0.01)

SCID と WT のデータを no Tx として取り扱うと、
 Group1, 1 day vs. no Tx (p<0.05)
 Group2, 7 days vs. no Tx (p<0.05)
 Group2, 14 days vs. no Tx (p<0.01)

CD49b (%) は、



Bonferroni/Dunn 検定で、
 Group2, 1 day vs. WT (p<0.05)
 Group3, 7 days vs. SCID (p<0.05)
 Group3, 7 days vs. WT (p<0.01)
 Group4, 7 days vs. WT (p<0.05)

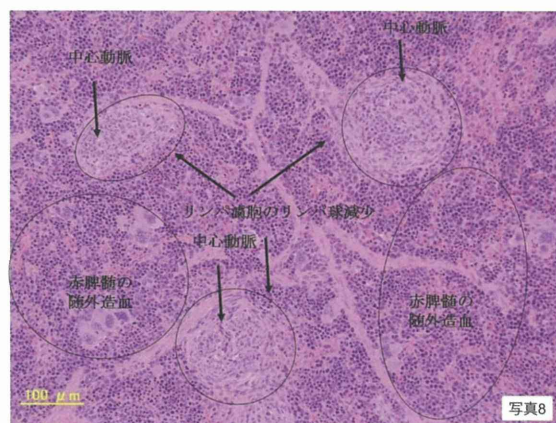
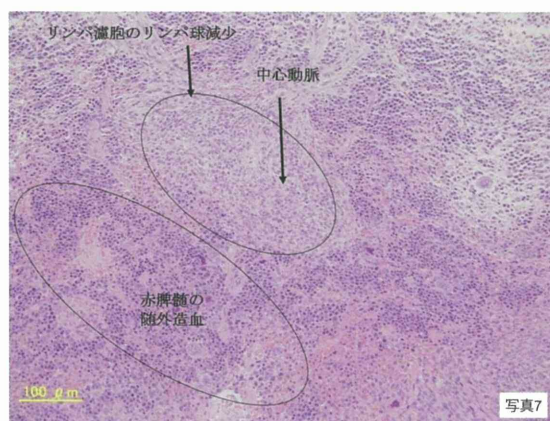
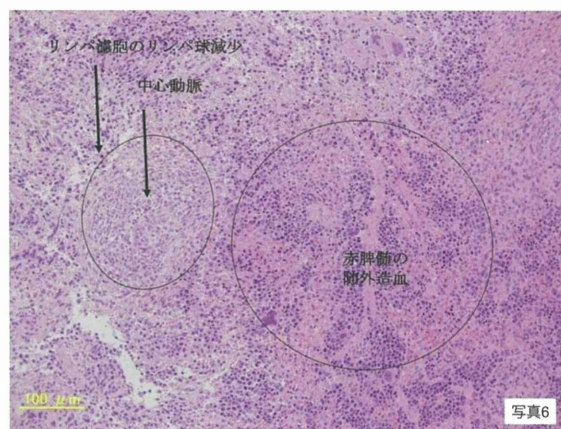
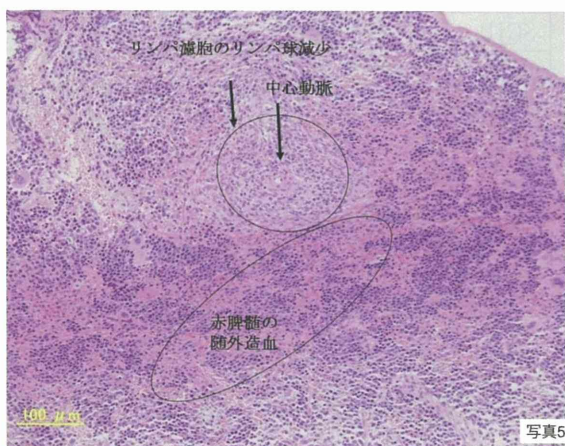
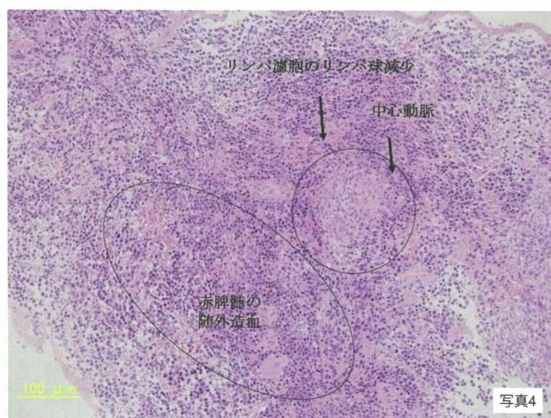
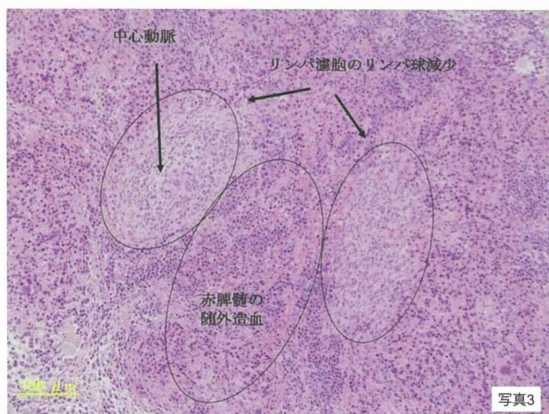
SCID と WT のデータを no Tx として取り扱うと、
 Group2, 1 day vs. no Tx (p<0.01)
 Group2, 7 days vs. no Tx (p<0.05)
 Group4, 7 days vs. no Tx (p<0.01)
 Group4, 7 days vs. no Tx (p<0.01)

また TNF- α (pg/ml) は

	1 day	7 days	14 days
Group 1	42.9	96.6	379.6
Group 2	68.6	<16.0	177.3
Group 3	108.8	113.2	32.2
Group 4	150.9	<16.0	274.2
SCID	505.2		
WT	500.4		

となった。
 一方、病理組織では、
 1. 脾臓においてSCID水分投与 およびWT においては背景病変以外に異常を認めなかった。
 Group 1およびgroup 2の1日 (写真3, 4)、
 group 1及びgroup 2の7日 の4例 (写真5, 6) においてはリンパ濾胞の中等度の萎縮、すなわちリンパ濾胞内のリンパ球の減少とリンパ濾胞の縮小が認められた。

Group2 及びgroup 3及びgroup 4の14日のリンパ濾胞の高度の萎縮が3 例とも認められ、このうち1 例(group 3 の14日)では髄外造血の亢進が他の例より高度に認められた(写真7, 8)。



2. 肝臓においてはSCID水分のみ投与、WT、group 1及びgroup 2の1日、group 1及びgroup 2の7日、group 2及びgroup 3の14日の全例とも肝細胞、類洞、グリソン鞘、中心静脈を含む