

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策政策研究事業）  
総括研究報告書

HIV感染症の合併症に関する研究

研究代表者 岡 慎一

国立研究開発法人国立国際医療研究センター エイズ治療・研究開発センター長

研究要旨 血友病 HIV 感染者は、感染から 30 年という長い経過をもつという特徴がある。90 年代には、**d-drug** を服用した時期もあり、リポジストロフィーで苦しむ患者も多い一方、今後 **aging** に伴うエイズに関連しない悪性腫瘍や認知症などの発症が、HIV 感染症の経過の長さゆえ、他の HIV 感染者に比べ多くなる可能性も危惧される。本研究では、血友病 HIV 感染者のこれら問題点を解決する目的で、リポジストロフィーに対する治療法の検討（分担 1）と悪性腫瘍（分担 2）及び認知症（分担 3）のスクリーニングを行っている。また、H29 年度より（分担 4）として、血友病/HIV/HCV 重感染患者の肝細胞癌に対する重粒子線治療の安全性・有効性試験を追加した。

研究分担者

岡 慎一 国立研究開発法人国立国際医療研究センター  
エイズ治療・研究開発センター長  
吉村浩太郎 自治医科大学外科学講座 形成外科学  
部門教授  
南本 亮吾 国立研究開発法人国立国際医療研究センター  
放射線核医学科診療科長  
中野 隆史 群馬大学 重粒子線医学研究センター  
教授

ける肝臓癌は、進行が速く、通常の肝臓癌の治療だけでは、予後の悪い患者が散見されていることから、通常とは異なる性格を持つ腫瘍である可能性がある。また、血友病患者は、観血的処置による出血合併症のリスクが高いことから、より侵襲の少ない、非観血的処置による治療方法の確立が期待される。このため、新たな、より侵襲の少ない治療方法として、重粒子線による肝細胞癌治療の安全性及び有効性の確認を先進医療における前向き観察研究として実施する。

A. 研究目的

血友病/HIV感染者は、感染から30年という長い経過をもつという特徴がある。90年代には、**d-drug**を服用した時期もあり、リポジストロフィーで苦しむ患者も多い一方、今後**aging**に伴うエイズに関連しない悪性腫瘍や認知症などの発症が、HIV感染症の経過の長さゆえ、他のHIV感染者に比べ多くなる可能性も危惧される。本研究では、血友病/HIV感染者のこれら問題点を解決する目的で、リポジストロフィーに対する治療法の検討（分担1）と悪性腫瘍（分担2）及び認知症（分担3）のスクリーニングを行う。分担1の研究は、原告団患者からの要請に基づくものである。分担4では、血友病/HIV/HCV重感染患者にお

B. 研究方法

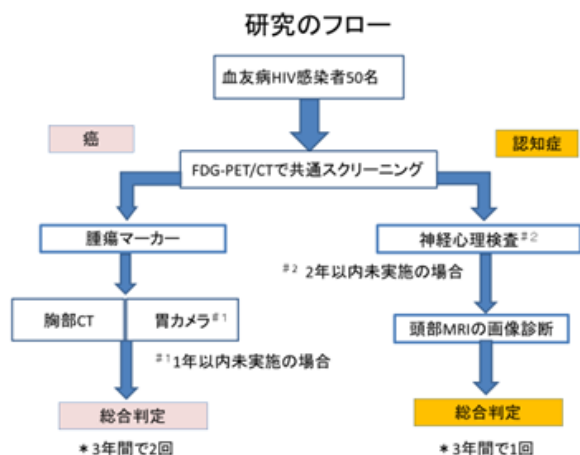
本研究班は、以下の4つの柱で研究を実施する。  
**分担1**：リポジストロフィーに対する治療法の検討  
BMI>20の患者においては、大腿部、腰背部、腹部より、脂肪吸引法により皮下脂肪を採取し、顔面の脂肪萎縮部位に注入移植術を行う。  
BMI<20の患者においては、脂肪採取に危険が伴うため、局所麻酔下に架橋ヒアルロン酸注射剤（Restylane®）注入術を行う。  
2つの方法合計の目標症例数を最低10例とするが、H27年度末までにすでに6例実施している。採取した脂肪組織の一部を研究目的に使用する。治療成績は、術前と術後で、写真、ビデオ、CT（もしくはMRI）を

用いた3次元画像解析により、12か月後に最終評価する。必要に応じて、組織生検を行う。実際の手技は、脂肪移植術に精通した分担研究者吉村(形成外科医)が行う。

**分担2** : agingに伴う悪性腫瘍の早期発見に関する研究

**分担3** : agingに伴う認知症の罹患率に関する研究

分担2および分担3の研究のフローを下図に示す。



分担2では、早期発見に適したスクリーニング法を開発する目的で、FDG-PETと部位特異的な検査を組み合わせた検査を実施する。対象患者数は、当院に主として通院している血友病患者約50名とする。当院のデータでは、エイズに関連しない悪性腫瘍として消化管の癌および肺癌が多いため、FDGF-PETに上部・下部消化管精査と胸部CTを追加する。主要評価項目は、悪性腫瘍の早期発見ができるかどうかとする。実施は、分担研究者南本(放射線専門医)が、担当する。上部・下部消化管精査は、消化器科の協力を得る。

分担3では、認知症スクリーニング目的で、FDG-PETを実施する。この部分は、分担2と共通部分である。対象患者数も同じである。本研究では、認知症としてHANDに限定せずagingに関連するアルツハイマー型認知症などもカバーする。また、血管障害をカバーするために一部の症例においてはMRIも実施する。平行して実施中のJ-HAND研究では、HIV感染者のHANDの罹患率は25%程度であるが、本研究の主要評価項目は、認知症全般の罹患率とする。FDG-PETの判定は、研究協力者諸岡(放射線科医)が行い、認知症の診断については

、研究協力者今井(精神科医)の補助も得ることとする。また、神経心理検査が必要な場合には、臨床心理士の補助を受ける。分担2と合わせ、週1から2例のスクリーニングを目標とし、H30年末までに50例を達成する。

**分担4** : 血友病/HIV/HCV重感染患者の肝細胞癌

に対する重粒子線治療の安全性・有効性試験  
重粒子線治療は、群馬大学重粒子線医学センターに設置された医用重粒子加速器および照射装置を用いて、1日1回、以下の線量分割で炭素イオン線照射を行う。

○ 1回15.0Gy(RBE)、合計4回、総線量60.0Gy(RBE) (週4回法)

ただし、門脈一次分枝、門脈本幹、消化管の少なくとも1つと主病変との距離が10mm以下の場合には以下の線量分割を用いることも許容する。

○ 1回5.0Gy(RBE)、合計12回、総線量60.0Gy(RBE) (週4回法)

予定登録症例数は、5例とする。班研究終了後も、安全性・有効性の追跡を3年間行う。

(倫理面への配慮)

分担研究1は、倫理委員会の承認を得ている。H28年3月14日延長承認。

倫理委員会受付番号: NCGM-G-1598-04 H26年4月14日(研究計画書 Ver 1.41)

課題名 「HIV関連顔面脂肪萎縮に対する形成外科的手法を用いた修復術の安全性と有効性に関する研究」

ヒアルロンサンの追加投与に関しては、H29年12月4日承認。

分担研究2と3の研究も、倫理審査委員会の承認のもと実施している。

倫理委員会受付番号: NCGM-G-2065

課題名 「HIV感染者のagingに伴う合併症スクリーニングに関する研究」

NCGM-G-2065-00 H28年9月12日開催 承認

分担研究4に関し、群馬大学倫理委員会にてH29年5月24日承認を得ている。

## C. 研究結果

**分担1** : これまでHIV関連脂肪萎縮症の顔面脂肪萎縮に対し、4例において脂肪移植術を、2例においてヒアルロン酸骨膜注入術を施行し、12か月後の長期追跡を行った。これらに対し、軟部組織の維持と、移植された脂肪またはヒアルロン酸の体

積を肉眼所見および放射線画像所見により評価・解析するとともに、残りの4症例の実施についても検討する。

CT スキャンでは、容積表現技術 (volume rendering technique; VRT) を使用し、顔面骨の前方かつ耳介より下方に存在する“軟部組織全体”と“脂肪”の体積をそれぞれ分析可能であり、MRI では、T2 マッピングおよび VRT を使用し、“軟部組織量”と“残存ヒアルロン酸”の体積をそれぞれ測定した。その結果、脂肪の平均生着率は 41.7% で、ヒアルロン酸はそのままの状態に残存していたのは 15.2% であったが、線維などの自己組織への置換を介してその体積は注人体積の 100% 近く維持されていた。採取した脂肪の遺伝子解析では脂肪分化抑制と慢性炎症が、細胞分析では脂肪幹細胞の減少や M1 マクロファージの増加、M2 マクロファージの減少が示唆された。

**分担 2 :** 2017 年度末時点で 69 例まで調査を行った。受診年齢層は 40 歳代をピークとしており、PET がん検診を受診するピーク層 (50-60 歳代) よりも若年が対象である。1 巡目のスクリーニングで、現在までのところ甲状腺癌 3 例、膵臓神経内分泌腫瘍 1 例が見つかっている。この結果は、予想をはるかに上回る有病率の高さである。次年度 2 回目の PET/CT 検査が予定されており、悪性腫瘍の incidence を検討する。

**分担 3 :** 分担 2 と同じ患者 69 例で、PET の集積低下が見られたのは 35 例に達した。神経心理検査で、ANI および MND と診断されたのは 44% であった。これは、血友病以外の J-HAND 研究での 25.3% よりも高い数字で会った。ただし、PET と神経心理検査の結果とは一致していなかった。2 例に、アルツハイマー疑いが見られた。このうち 1 例は、MRI では異常がなかったが、神経心理検査では ANI と診断されている。もう 1 例は、神経心理検査では正常であったが、MRI では左頭頂葉陳旧性梗塞を認めた。精神科による診断では、1 例はアルツハイマー病の診断、1 例は診断には至らず今後もフォローする必要がある。その他の例では、PET 検査や MRI 検査と神経心理検査の相関はなかった。

**分担 4 :** 今年度は「血友病/HIV/HCV 共感染の肝細胞癌に対する重粒子線治療の有効性・安全性試験」のプロトコールを作成し、院内の倫理審査委員会にて承認を受けた。また治療前評価項目、治療後の安全性と有効性評価項目を含めたデータベースを

準備し、肝細胞癌に対する粒子線治療について情報収集を行った。2 例の相談を受け医学的検討を行ったが、適格条件を満たさなかったため組み入れは行わなかった。次年度に向けて引き続き症例の検討を続ける。

## D. 考察

分担 1 の顔面脂肪萎縮症の患者は、顔貌の変化により人前に出ることに苦痛を感じており、社会への適応の障害になっている。HIV 治療の合併症である脂肪萎縮の機序解明や治療法開発の意義は学術的にも社会的にも非常に大きい。

HIV 治療の進歩により、HIV 感染者の予後は改善した一方、HIV 感染者の加齢に伴う合併症が問題となっている。エイズに関連しない悪性腫瘍 (NADM) や認知症は、今後大きな問題となってくる可能性があるが、適切なスクリーニングの時期は明らかでない。本研究では、HIV 感染者の aging に伴う合併症の中で、悪性腫瘍と認知症の早期発見を行う目的で、スクリーニングとして FDG-PET/CT 検査を行い、補助検査を組み合わせ、悪性腫瘍や認知症が早期に発見が可能かどうか検討したが、特に、悪性腫瘍は 4 例発見された。69 例のスクリーニングで 4 例の悪性腫瘍の発生率 (prevalence 5.8%) は、予想をはるかに超えており、長い HIV 罹患期間が関係している可能性がある。次年度は、同じ患者に対する 2 回目のスクリーニングを実施予定であり、これで incidence がわかることになる。これら結果を基に、今後、全国の血友病 HIV 感染者に対し、どのような時期にどのようなスクリーニングを行っていくべきかの提言を行っていく予定である。

FDG-PET で、アルツハイマー疑いの 2 例のうち、1 例でアルツハイマーと診断でき治療が開始された。ただし、疑陽性例も多く、今後の認知症のスクリーニングの在り方としては再考が必要である。

分担 4 で、重粒子線が肝臓癌の治療としてうまくいけば、出血傾向のある血友病患者の安全な新しい治療法としての期待が持てる。

本研究で行っている癌・認知症スクリーニングによって、悪性腫瘍や認知症が早期に発見され、適切な治療やケアが導入されることが期待される。特に、癌に関しては、予想以上の prevalence であり、今後血友病以外の HIV 感染者に関しても、癌スクリーニングの指針が示される可能性がある。

## E. 結論

分担研究 1 から 3 の研究は順調に経過している。癌認知症スクリーニングで、癌が 4 例、アルツハイマーが 1 例発見された。分担 4 は、今後全国規模でのアナウンスを行い、症例を確保していきたい。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

(研究代表者：岡 慎一)

1. Kobayashi T, Watanabe K, Yano H, Murata Y, Nakada-Tsukui K, Yagita K, Nozaki T, Kaku M, Tsukada K, Gatanaga H, Kikuchi Y, and **Oka S**. Underestimated Amoebic Appendicitis among HIV-1-infected Individuals in Japan. *J Clin Microbiol* 55(1); 313-320, 2017.
2. Gatanaga H, Brumme Z, Adland E, Reyes-Terán G, Avila-Rios S, Mejía-Villatoro CR, Hayashida T, Chikata T, Van Tran G, Van Nguyen K, Meza RI, Palou EY, Valenzuela-Ponce H, Pascale JM, Porras-Cortés G, Manzanero M, Lee GQ, Martin JN, Carrington MN, John M, Mallal S, Poon AFY, Goulder P, Takiguchi M, and **Oka S**. International HIV Adaptation Collaborative. Potential for immune-driven viral polymorphisms to compromise antiretroviral-based pre-exposure prophylaxis for prevention of HIV-1 infection. *AIDS* 31(14):1935-1943, 2017.
3. Chikata T, Murakoshi H, Koyanagi M, Honda K, Gatanaga H, **Oka S**, and Takiguchi M. Control of HIV-1 by an HLA-B\*52:01-C\*12:02 protective haplotype. *J Infect Dis* 216: 1415–1424, 2017.
4. Kinai E, Komatsu K, Sakamoto M, Taniguchi T, Nakao A, Igari H, Takada K, Watanabe A, Takahashi-Nakazato A, Takano M, Kikuchi Y, **Oka S** for HIV-associated neurocognitive disorders in Japanese (J-HAND) study group. Association of age and time of disease with HIV-associated neurocognitive disorders: A Japanese nationwide multicenter study. *J Neurovirol* 23(6): 864-874, 2017.
5. Uemura H, Tsukada K, Mizushima D, Aoki T, Kinai E, Teruya K, Gatanaga H, Kikuchi Y, Sugiyama M, Mizokami M, and **Oka S**. Interferon-free therapy with direct acting antivirals for HCV/HIV-1 co-infected Japanese patients with inherited bleeding disorders. *PLOS One* 12 (10): e0186255, 2017.
6. Nishijima T, Kawasaki Y, Mutoh Y, Tomonari K, Tsukada K, Kikuchi Y, Gatanaga H, and **Oka S**. Prevalence and factors associated with chronic kidney disease and end-stage renal disease in HIV-1-infected Asian patients at a large HIV clinic in Tokyo. *Scientific Report* 7: 14565, 2017.
7. Tanuma J, Matsumoto S, Haneuse S, Cuong DD, Tu TV, Pham Thuy TT, Dung NT, Dung NTH, Trung NV, Kinh NV, **Oka S**. Long-term viral suppression and immune recovery during initial antiretroviral therapy: a study of an HIV-infected adult cohort in Hanoi, Vietnam. *JIAS* 20: e25030, 2017.
8. Matsumoto S, Yamaoka K, Takahashi K, Tanuma J, Mizushima D, Do CD, Nguyen DT, Nguyen HDT, Kinh NV, and **Oka S**. Social support as a key protective factor against depression in HIV-infected patients: report from two large HIV clinics in Hanoi, Vietnam. *Scientific Report* 7: 15489, 2017
9. Davaalkham J, Hayashida T, Takano M, Gombo E, Setzen Z, Kanayama N, Tsuchiya K, and **Oka S**. The second molecular epidemiological study of HIV infection in Mongolia between 2010 and 2016. *PONE* 12(12): e0189605, 2017.  
(研究分担者：吉村浩太郎)
1. Kanayama K, Mineda K, Mashiko T, Wu S, Feng J, Kinoshita K, Sunaga A, Yoshimura K. Blood congestion can be rescued by hemodilution in a random-pattern skin flap. *Plast Reconstr Surg* 139: 365-374, 2017.
2. Mashiko T, Wu S, Feng J, Kanayama K, Kinoshita K, Sunaga A, Narushima M, Yoshimura K. Mechanical micronization of lipoaspirates: squeeze and emulsification techniques. *Plast Reconstr Surg* 139: 79-90, 2017.
3. Kamochi H, Sarukawa S, Sunaga A, Uda H, Nishino H, Sugawara Y, Yoshimura K. Orbitomaxillary reconstruction using a combined latissimus dorsi musculocutaneous and scapularangle osseous flap. *Int J Oral Maxillofacial Surg* 75: 439.e1-439.e6, 2017.
4. Sunaga A, Kamochi H, Sarukawa S, Uda Hirokazu,

- Sugawara Y, Asahi R, Chi Daekwan, Nakagawa S, Kanayama K, Yoshimura K. Reconstitution of Human Keloids in Mouse Skin. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 5:e1304, 2017.
5. Feng J, Mineda K, Wu SH, Mashiko T, Doi K, Kuno S, Kinoshita K, Kanayama K, Asahi R, Sunaga A, Yoshimura K. An injectable non-cross-linked hyaluronic-acid gel containing therapeutic spheroids of human adipose-derived stem cells. *Sci Rep* 7: 1548, 2017.
  6. Mashiko T, Wu SH, Feng J, Kanayama K, Yoshimura K. Reply: Mechanical Micronization of Lipoaspirates: Squeeze and Emulsification Techniques. *Plast Reconstr Surg* 139: 1370e-1372e, 2017.
  7. Mori M, Nagashima H, Akazawa S, Saegusa N, Ichikawa Y, Nakagawa M, Yoshimura K. Takotsubo cardiomyopathy after head and neck reconstructive surgery. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 5: e1366, 2017.
  8. Tashiro K, Feng J, Wu SH, Mashiko T, Kanayama K, Narushima M, Uda H, Miyamoto S, Koshima I, Yoshimura K. Pathological changes of adipose tissue in secondary lymphoedema. *Br J Dermatol* 177: 158-167, 2017.
  9. Tomioka YK, Uda H, Yoshimura K, Sunaga A, Kamochi H, Sugawara Y. Studying the blood pressures of antegrade and retrograde internal mammary vessels: Do they really work as recipient vessels? *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 70, 1391-1396, 2017.
  10. Sarukawa S, Kamochi H, Noguchi T, Sunaga A, Uda H, Mori Y, Nishino H, Yoshimura K. Free-flap surgical correction of facial deformity after anteromedial maxillectomy. *J Cranio-Maxillo-Facial Surg*, 45, 1573-1577, 2017.
  11. Mashiko T, Wu SH, Feng J, Kanayama K, Yoshimura K. Reply to a letter by Bertheuil regarding "Mechanically isolated stromal vascular fraction by nanofat emulsification techniques". *Plast Reconstr Surg*, In press.
  12. Tomioka Y, Enomoto S, Gu J, Kaneko A, Saito I, Inoue Y, Woo T, Koshima I, Yoshimura K, Someya T, Sekino M. Multipoint Tissue Circulation Monitoring with a Flexible Optical Probe. *Sci Rep*,7, 9643, 2017.
  13. Uda H, Kamochi H, Sarukawa S, Sunaga A, Sugawara Y, Yoshimura K. Clinical and quantitative isokinetic comparison of abdominal morbidity and dynamics following DIEP versus muscle-sparing free TRAM flap breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg*, 140, 1101-1109, 2017.
  14. Mashiko T, Wu SH, Kanayama K, Asahi R, Shirado T, Mori M, Sunaga A, Sarukawa S, Uda H, Yoshimura K. Biological properties and therapeutic value of cryopreserved fat tissue. *Plast Reconstr Surg*, 141, 104-115, 2017.
  15. Sunaga A, Sugawara Y, Kamochi H, Gomi A, Chi D, Asahi R, Mori M, Sarukawa S, Uda H, Yoshimura K. Multidirectional cranial distraction osteogenesis with simplified modifications for treating sagittal synostosis. *Plast Reconstr Surg Glob Open*,5, e1536, 2017.
  16. Kamochi H, Sunaga A, Chi D, Asahi R, Nakagawa S, Mori M, Uda H, Sarukawa S, Sugawara Y, Yoshimura K. Growth curves for intracranial volume in normal Asian children fortify management of craniosynostosis. *J Cranio-Maxillo-Facial Surg*,45, 1842-1845, 2017..
- (研究分担者：南本亮吾)  
本研究に関してはなし
- (研究分担者：中野隆史)  
本研究に関してはなし
- H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし