

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た。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・有効性試験を実施した。

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
重粒子線医学研究センター教授

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。

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。

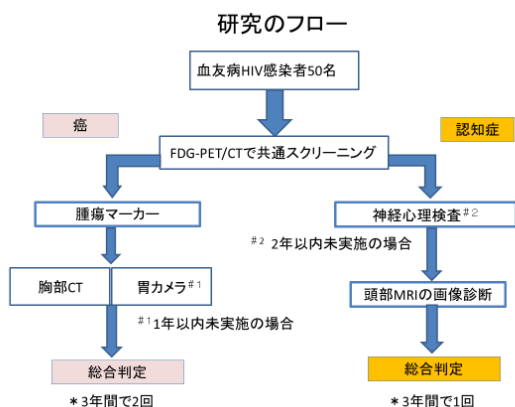
BMI<20の患者においては、脂肪採取に危険が伴うため、局所麻酔下に架橋ヒアルロン酸注射剤（Restylane®）注入術を行う。

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。本年度は、HIV関連顔面脂肪萎縮に対し形成外科的手法を用いた修復術を行った6例のうち、結果がやや不良な2例に対し、治療効果のより高かったヒアルロン酸注入を用いて追加治療を行った。また脂肪組織のサン

プルより抽出・保存していた cDNA を用いて、奈良先端科学技術大学院大学の栗崎教授の協力のもと、マイクロアレイによる網羅的な遺伝子解析を行った。

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、FDG-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。本研究終了後も、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 : 1 回目の治療で効果が不十分であった 2 例に対し追加治療を行った。1 例は長期 (>1 年) フォローアップにおいて整容的改善を認め、もう 1 例はまだ 1 年経過していないものの経過は良好である。今後、放射線画像による定量的な分析を行う。

脂肪組織のマイクロアレイでは、ウイルスに対する防御反応や IFN- γ を介したシグナル経路の亢進、BMP シグナルや ECM 糖化タンパク質の産生亢進、cAMP シグナルの亢進、インスリンシグナルの低下、CD36 や GLUT4 の発現低下、lipolysis

の低下、PPAR γ の下流遺伝子である FABP4、perilipin、AQP7 の発現低下がみられた。

分担2：本試験は、倫理委員会の承認を経て2016年12月に開始し、70例のHIV陽性血友病患者が登録された。このうち68例がPET/CT検査を実施した。登録症例（全て男性）の平均年齢は49 \pm 8.0歳で（40歳代にピーク。PET/CT検査における要精査率は22%（15/69）であり、PET検診受診者の40歳代における約7%を大幅に上回った。要精査部位は甲状腺、肺、膵臓で、40～50歳代に集中していた。最終的に4例に悪性腫瘍（甲状腺癌3例〔うち一例は最終確認中〕、膵癌1例）、有病率は5.9%（4/68）であり、全て早期癌（StageI）であった。PET/CT検査ではこの全例に集積があることが指摘されていた。FDGは炎症細胞にも集積し、また全身のスクリーニングが一度の検査で可能で、CT所見も確認できることから、関節炎の状態も観察が可能であった。さらにはCT所見による肝実質の形態も確認可能であり、慢性肝障害の進行を推測することが可能であった。脳MRIでは悪性病変は認めなかった。腫瘍マーカーは22%（15/68）で陽性で、DUPAN-2、CYFRAが主なマーカーであった。便潜血反応検査は8例（10%、7/67）で陽性であったが、精査で大腸癌は検出されなかった。上部内視鏡では、悪性病変の検出はなく、83%（43/52）で胃粘膜萎縮、食道裂孔ヘルニア等が指摘されている。1回目のスクリーニングを行った68名から、本年度は同意の得られた56名に対し2回目のFDG-PETのスクリーニングを行った。2回目でのスクリーニングで膵臓癌1例と肝臓癌1例の2例を新たに発見した。1回目のスクリーニングから1.2年の観察期間で（67.2PY）で、悪性腫瘍のincidenceは、2.99/100PYであった。1回目で得られたPrevalence 5.9%と合わせて考えても、血友病感染者の癌発生率は予想以上の高さであった。

分担3：認知症診断のためのFDG-PETスクリーニングを68例に実施したが、同じ症例に対しMRIも実施した。AIDS発症の既往のある症例が12例含まれていた。最終的にFDG-PETでアルツハイマー型認知症の疑いのあったのは3名であったが、1名は精神科の診察で診断され加療に入っているが、2例はMoCA-Jの追加検査で認知症は否定された。神経心理検査で認知症と診断されたのは、44.3%とJ-HAND研究（25%）より高い結果となったが、FDG-PETの異常所見とは相関が無く、MRIによる微小出血痕と有意な相関（P<0.05）が見られた。

分担4：今年度はプロトコルの適格性を満たすことを確認し、2例を登録した。あらかじめ、院内の運用を血液内科、重粒子線医学センター、看護部、事務部門でよく確認し、治療用固定具作成、治療計画CT撮影を行った。この2例に対し、重粒子線治療は完遂できた。Grade 3以上の急性期有害反応は認められなかった。

D. 考察

分担1の脂肪移植、ヒアルロン酸注入はHIV関連脂肪萎縮に対し共に有効であるが、特に治療効果の高いヒアルロン酸を用いた、改善が乏しい場合の追加治療は非常に効果的であると分かった。

脂肪サンプルの基礎的解析からは、脂肪の前炎症状態、線維化亢進、インスリン抵抗性、中性脂肪の合成低下が示唆された。これらはHIV関連脂肪分布異常症の原因であるとともに結果でもあり、全体的な白色脂肪の減少を含めた、複雑な病態であることが明らかになった。

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（分担2）や認知症（分担3）が早期に発見が可能かどうか検討した。結果として、1回目のスクリーニングで悪性腫瘍の発生率（prevalence 5.9%）は、実施した平均年齢49歳からすると予想より高率であり、長いHIV罹患期間が関係している可能性がある。さらに、2回目のスクリーニングで、incidence 2.99/100PYの結果を得たが、これも予想より高率であった。これら結果を基に、今後、全国の血友病HIV感染者に対し、癌スクリーニングの実施を推奨していく。ただし、FDG-PETでは、全国の施設に推奨できないので、次年度以降CTを用いたスクリーニングを実施し、一般医療機関でも実施可能な方法でのスクリーニングを推奨していくこととした。認知症のスクリーニングとしては、FDG-PETは、偽陽性率が高すぎ、不向きであると判断した。認知機能と過去の微小出血に相関があったことから、MRIを推奨することとした。

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。出血傾向への配慮など併存疾患含めて、多診療科、多職種による連携が重要と考えられた。

E. 結論

ヒアルロン酸注入を用いた複数回治療は、HIV 関連脂肪萎縮に対し非常に有効である。FDG-PET を用いた、癌と認知症のスクリーニングでは、癌スクリーニングの重要性が明らかとなったが、認知症に関しては、MRI の方が重要であった。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と安全性を調べるための研究プロトコールを作成した。これまで2例が登録され、プロトコール治療を遂行できた。重篤な有害事象はなく、初期の安全性が確認できた。引き続き、症例の集積を続ける予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

(研究代表者：岡 慎一)

1. Mutoh Y, Nishijima T, Inaba Y, Tanaka N, Kikuchi Y, Gatanaga H, and **Oka S**. Incomplete recovery of CD4 count, CD4 percentage, and CD4/CD8 ratio in HIV-infected patients on long-term antiretroviral therapy with suppressed viremia. *Clin Infect Dis* 67(6): 927-933, 2018.
2. Tsuboi M, Nishijima T, Aoki T, Teruya K, Kikuchi Y, Gatanaga H, and **Oka S**. The usefulness of automated latex turbidimetric rapid plasma reagin test for the diagnosis and evaluation of treatment response in syphilis in comparison with manual card test: a prospective cohort study. *J Clin Microbiol* 56(11): e01003-1018, 2018
3. Takano M, Iwahashi K, Satoh I, Araki J, Kinami T, Sakuma H, Ikushima Y, Fukuhara T, Obinata H, Nakayama Y, Kikuchi Y, **Oka S**, and HIV check study group. Assessment of HIV prevalence among MSM in Tokyo using self-collected dried

blood spots delivered through the postal service. *BMC Infect Dis* 18: 627, 2018

4. Kinoshita M and **Oka S**. Migrants with HIV/AIDS in Japan: Review of factors associated with low retention rate in a leading medical institution in Japan. *PONE* 13(10):e0205184, 2018.
5. Komatsu K, Kinai E, Sakamoto M, Taniguchi T, Nakao A, Sakata T, Iizuka A, Koyama T, Ogata T, Inui A, and **Oka S**. Various associations of aging and long-term HIV infection with different neurocognitive functions: Detailed analysis of a Japanese nationwide multicenter study. *J NeuroVirol* Mar 11. doi: 10.1007/s13365-018-0704-7, 2019.

(研究分担者：吉村浩太郎)

1. 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, 2018
2. Chi D, Kamochi H, Sunaga A, Sarukawa S, Uda H, Nakagawa S, Asahi R, Mori M, **Yoshimura K**. Tumoral Calcinosis: A Giant Tumoral Mass in the Shoulder Joint of a Dialysis Patient. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 6: e1730, 2018.
3. Mashiko T, Takada H, Wu S, Kanayama K, Feng J, Tashiro K, Asahi R, Sunaga A, Hoshi K, Kurisaki A, Takado T, **Yoshimura K**. Therapeutic effects of a recombinant human collagen peptide bioscaffold with human adipose-derived stem cells on impaired wound healing after radiotherapy. *J Tissue Eng Regen Med* 12: 1186-1194, 2018.

(研究分担者：南本亮吾)

本研究に関しては無し

(研究分担者：中野 隆史)

1. Shibuya K, **Ohno T**, **Nakano T**, et al. A feasibility study of high-dose hypofractionated carbon ion radiation therapy using four fractions for localized hepatocellular carcinoma measuring 3 cm or larger. *Radiother Oncol*. 132:230-235, 2019.

2. 学会発表

増子貴宣, 朝日林太郎, 山本匠, 塚田訓久, 岡慎一, 吉村浩太郎. HIV関連顔面脂肪萎縮症の病態および治療法に関する研究 . 第61回日本形成外科学会総会・学術集会

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし