

リポジストロフィーに対する治療法の検討

研究分担者 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

研究要旨：HIV感染症の合併症としての顔面脂肪萎縮症に対する臨床研究を6例に対して行った。内訳は、脂肪移植4例、ヒアルロン酸注入2例である。治療の結果は両群ともに良好で、採取脂肪の基礎的な解析では、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などが示唆された。

### A. 研究目的

HIV感染症とその合併症に対する新規治療法の開発を目的として、d4Tを含む治療の副作用としての顔面脂肪萎縮症（Facial Lipoatrophy）に対する治療法の開発。

### B. 研究方法

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を検索するための、非対照、探索的研究である。腹部、大腿部の自家脂肪が利用できる症例（BMI>20）では自家脂肪移植術を、それ以外ではヒアルロン酸注入術を行う。処置は日本形成外科学会の認定専門医が行う。治療後1年を観察期間とし、安全性と有効性を検討する。治療成績は、臨床写真とCT、MRIで評価する。さらに病態解析のために、患者から採取した脂肪組織を健常患者のサンプルと比較し、基礎的分析を行う。

（倫理面への配慮）

本研究は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守した。臨床研究の国立国際医療研究センターにおける倫理委員会の承認番号は、NCGM-G-1598である。サンプル、個人情報、および解析結果は、匿名化して厳重に保管した。学術発表の際、顔の写真を出す場合にも患者のプライバシー保護に十分注意した。

### C. 研究結果

いずれの群においても、1年後の長期フォローアップにおいて良好な治療効果を認めた。放射線画像の3次元画像解析では、注入物の平均残存率

は脂肪移植群で43.4%、ヒアルロン酸群で89.8%であり、ヒアルロン酸群の方が高かった。放射線画像の質的な解析では、ヒアルロン酸の線維化、石灰化などの自己組織化を認め、長期持続効果の機序と考えられた。脂肪の免疫染色、FACS、PCR、マイクロアレイを用いた基礎的解析では、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。

### D. 考察

脂肪移植、ヒアルロン酸注入はHIV関連脂肪萎縮の治療法として共に有効であった。ヒアルロン酸は組織充填の持続効果がより高く、脂肪採取の必要がないことから非常に有用と考えられたが、脂肪分布異常症であっても脂肪移植が健常者と同等程度の生着率を示したことは注目に値する。脂肪組織の基礎的解析からはウイルスに対する反応としての炎症や線維化と、薬剤に対する反応としての脂肪機能の低下が示唆され、合併症の克服に貢献すると思われる知見が得られた。

### E. 結論

脂肪移植やヒアルロン酸注入といった形成外科的治療法は、HIV関連脂肪萎縮に対する有効な治療法である。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. Pu LL, and Yoshimura K. The Fourth World Congress of the International Society of

- Plastic Regenerative Surgeons: Another Successful Scientific Forum for Regenerative Surgery. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 4: e830, 2016.
2. Mashiko T, Minabe T, Yamakawa T, Araki J, Sano H, and **Yoshimura K**. Platelet-derived Factor Concentrates with Hyaluronic Acid Scaffolds for Treatment of Deep Burn Wounds. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 4: e1089, 2016.
  3. Uda H, Tomioka YK, Sarukawa S, Sunaga A, Kamochi H, Sugawara Y, and **Yoshimura K**. Abdominal morbidity after single- versus double-pedicled deep inferior epigastric perforator flap use. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 69: 1178-1183, 2016.
  4. Nishimura A, Kumagai T, Nakatani M, and **Yoshimura K**. Method for selective quantification of adipose-derived stromal/stem cells in tissue. *J Biol Methods* 3: e58, 2016.
  5. Kamochi H, Sugawara Y, Sunaga A, Sarukawa S, Uda H, and **Yoshimura K**. A novel technique that protects lips during orthognathic surgery. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 4: e1116, 2016.
  6. Uda H, **Yoshimura K**, Asahi R, Sarukawa S, Sunaga A, Kamochi H, and Sugawara Y. Vertically set sombrero-shaped abdominal flap for Asian breast reconstruction after skin-sparing mastectomy. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 4: e1123, 2016.
  7. Kanayama K, Mineda K, Mashiko T, Wu S, Feng J, Kinoshita K, Sunaga A, and **Yoshimura K**. Blood congestion can be rescued by hemodilution in a random-pattern skin flap. *Plast Reconstr Surg* 139: 365-374, 2017.
  8. Mashiko T, Wu S, Feng J, Kanayama K, Kinoshita K, Sunaga A, Narushima M, and **Yoshimura K**. Mechanical micronization of lipoaspirates: squeeze and emulsification techniques. *Plast Reconstr Surg* 139: 79-90, 2017.
  9. Kamochi H, Sarukawa S, Sunaga A, Uda H, Nishino H, Sugawara Y, and **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.
  10. Sunaga A, Kamochi H, Sarukawa S, Uda Hirokazu, Sugawara Y, Asahi R, Chi Daekwan, Nakagawa S, Kanayama K, and **Yoshimura K**. Reconstitution of Human Keloids in Mouse Skin. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 5: e1304, 2017.
  11. Feng J, Mineda K, Wu SH, Mashiko T, Doi K, Kuno S, Kinoshita K, Kanayama K, Asahi R, Sunaga A, and **Yoshimura K**. An injectable non-cross-linked hyaluronic-acid gel containing therapeutic spheroids of human adipose-derived stem cells. *Sci Rep* 7: 1548, 2017.
  12. Mashiko T, Wu SH, Feng J, Kanayama K, and **Yoshimura K**. Reply: Mechanical Micronization of Lipoaspirates: Squeeze and Emulsification Techniques. *Plast Reconstr Surg* 139: 1370e-1372e, 2017.
  13. Mori M, Nagashima H, Akazawa S, Saegusa N, Ichikawa Y, Nakagawa M, and **Yoshimura K**. Takotsubo cardiomyopathy after head and neck reconstructive surgery. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 5: e1366, 2017.
  14. Tashiro K, Feng J, Wu SH, Mashiko T, Kanayama K, Narushima M, Uda H, Miyamoto S, Koshima I, and **Yoshimura K**. Pathological changes of adipose tissue in secondary lymphoedema. *Br J Dermatol* 177: 158-167, 2017.
  15. Tomioka YK, Uda H, **Yoshimura K**, Sunaga A, Kamochi H, and 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.
  16. Sarukawa S, Kamochi H, Noguchi T, Sunaga A, Uda H, Mori Y, Nishino H, and **Yoshimura K**. Free-flap surgical correction of facial deformity after anteromedial maxillectomy. *J Cranio-Maxillo-Facial Surg* 45: 1573-1577, 2017.
  17. Tomioka Y, Enomoto S, Gu J, Kaneko A, Saito I, Inoue Y, Woo T, Koshima I, **Yoshimura K**, Someya T, and Sekino M.

Multipoint Tissue Circulation Monitoring with a Flexible Optical Probe. *Sci Rep* 7: 9643, 2017.

18. Uda H, Kamochi H, Sarukawa S, Sunaga A, Sugawara Y, and **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.
19. Sunaga A, Sugawara Y, Kamochi H, Gomi A, Chi D, Asahi R, Mori M, Sarukawa S, Uda H, and **Yoshimura K**. Multidirectional cranial distraction osteogenesis with simplified modifications for treating sagittal synostosis. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 5: e1536, 2017.
20. Kamochi H, Sunaga A, Chi D, Asahi R, Nakagawa S, Mori M, Uda H, Sarukawa S, Sugawara Y, and **Yoshimura K**. Growth curves for intracranial volume in normal Asian children fortify management of craniosynostosis. *J Cranio-Maxillo-Facial Surg* 45: 1842-1845, 2017.
21. Mashiko T, Wu SH, Kanayama K, Asahi R, Shirado T, Mori M, Sunaga A, Sarukawa S, Uda H, and **Yoshimura K**. Biological properties and therapeutic value of cryopreserved fat tissue. *Plast Reconstr Surg* 141: 104-115, 2018.
22. Chi D, Kamochi H, Sunaga A, Sarukawa S, Uda H, Nakagawa S, Asahi R, Mori M, and **Yoshimura K**. Tumoral Calcinosi: A Giant Tumoral Mass in the Shoulder Joint of a Dialysis Patient. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 6: e1730, 2018.
23. Mashiko T, Takada H, Wu S, Kanayama K, Feng J, Tashiro K, Asahi R, Sunaga A, Hoshi K, Kurisaki A, Takado T, and **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.

## 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.