

厚生労働科学研究費補助金

エイズ対策政策研究事業

HIV感染症の合併症に関する研究（H28-エイズ一般-002）

平成29年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 岡 慎一

平成30（2018）年 3月

研究報告書目次

目 次	
I. 総括研究報告	
HIV感染症の合併症に関する研究 岡 慎一	----- 2
II. 分担研究報告	
1. agingに伴う認知症の罹患率に関する研究 岡 慎一	----- 7
2. リポジストロフィーに対する治療法の検討 吉村浩太郎	----- 10
3. agingに伴う悪性腫瘍の早期発見に関する研究 南本 亮吾	----- 15
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 中野 隆史	----- 17
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 19

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

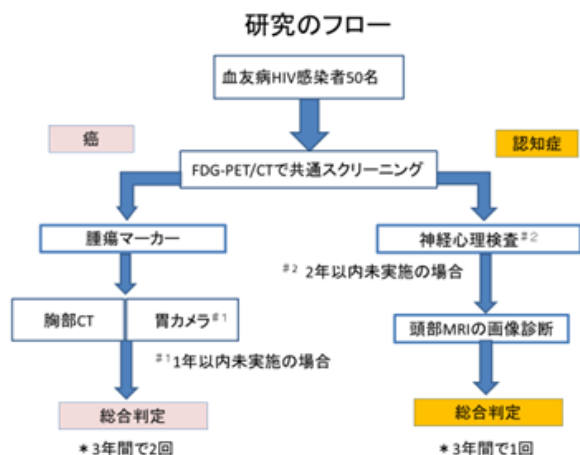
本研究班は、以下の4つの柱で研究を実施する。
分担1：リポジストロフィーに対する治療法の検討
BMI>20の患者においては、大腿部、腰背部、腹部より、脂肪吸引法により皮下脂肪を採取し、顔面の脂肪萎縮部位に注入移植術を行う。
BMI<20の患者においては、脂肪採取に危険が伴うため、局所麻酔下に架橋ヒアルロン酸注射剤（Restylane®）注入術を行う。
2つの方法合計の目標症例数を最低10例とするが、H27年度末までにすでに6例実施している。採取した脂肪組織の一部を研究目的に使用する。治療成績は、術前と術後で、写真、ビデオ、CT（もしくはMRI）を

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、認知症全体の罹患率とする。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

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策政策研究事業）
分担研究報告書

agingに伴う認知症の罹患率に関する研究

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

研究要旨 Agingに伴う認知症をFDG-PETを用いスクリーニング、MRIを追加し、種々の認知症の診断と罹患率を検討している。H29年度末までに予定症例の50例に対し、69例のスクリーニングを実施した。

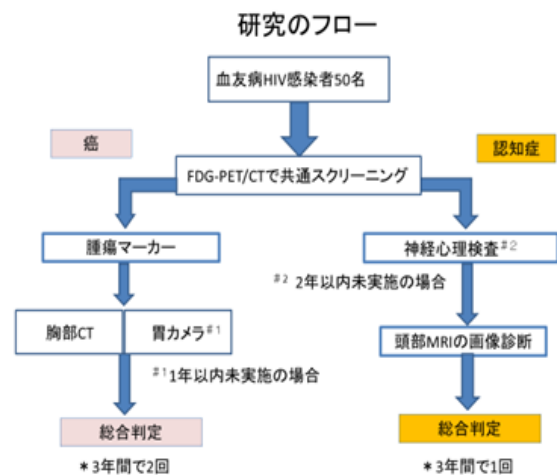
A. 研究目的

agingに伴う認知症の研究である。近年、HIVに関連した神経認知障害(HAND)が注目されているが、HIV感染者のagingに伴う認知症は、単純にHANDだけの診断ではない複雑さがある。したがって、本研究では、HANDにとどまらず、すべての認知症をスクリーニングする検査法を開発すると共にその罹患率を検討し、長期療養を含めた今後のエイズ施策立案のためのデータ収集を目的とする。

B. 研究方法

本研究では、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、当院に主として通院している血友病患者約50名とする。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。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、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。

研究のフローを下図に示す。



(倫理面への配慮)

本研究は、研究プロトコルを倫理審査委員会に諮り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

C. 研究結果

認知症診断のためのFDG-PETに夜スクリーニングは、予定していた50例に対し、69例を実施した。

参加者の年齢の中央値は47歳(37-71歳)で、AIDS発症の既往のある症例が12例含まれていた。FDG-PETでアルツハイマー型認知症の疑いのあったのは2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、1例は現状では否定され、経過観察となっている。神経心理検査では、44%に何らかの低下を認めており、J-HAND研究より高い結果となった。

D. 考察

血友病感染者は、HIV感染から30年が過ぎ、年齢も中央値で47歳となっている。HIV感染者の癌年齢は、一般より10歳早く50代から始まることが知られるようになり、血友病感染者における癌・認知症スクリーニングへの関心は高く、予定以上の通院患者から研究参加への同意を得た。今後、HANDで使用した神経心理検査では、血友病患者の関節障害などがあると、点数が低くなる可能性もあり、今後身体状況を勘案した補整も必要となろう。

E. 結論

血友病感染者に対する癌・認知症スクリーニング研究が順調に実施されている。

F. 研究発表

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, Porrás-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.

G. 知的財産権の出願・登録状況
なし

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策政策研究事業）
分担研究報告書

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 内服治療の副作用としての顔面脂肪萎縮症に対する臨床研究をこれまでに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。1年の経過をして、現在は最終的な評価を行っている。本年度は、①脂肪組織試料から遺伝子発現解析、②HE組織染色、免疫染色、③臨床所見の臨床写真、CT、およびMRI評価、などを行った。

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を含んだ治療の副作用としての顔面の脂肪萎縮症（Facial Lipoatrophy）に対する治療法の開発。

B. 研究方法

脂肪萎縮症に対する治療法の開発は、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。対象者から同意を取得したのち、腹部、腰背部、大腿部などの自家脂肪が利用できる症例（一般的にはBMI=20以上）においては、全身麻酔下に自家脂肪移植術を行う（A群）。それ以外の症例においては、局所麻酔下に架橋ヒアルロン酸注射剤（レスチレンリド®）注入術を行う（B群）。いずれの群においても、処置は日本形成外科学会専門医の資格を有する医師が行う。血友病症例が対象となる場合には、周術期に適切な凝固因子製剤投与を行う。予定登録数は10例で、治療後約48週間を観察期間とし、安全性と有効性を検討する。治療成績は、術前と術後で、写真、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。同意があれば、手術時に組織生検を行い、

HIV 脂肪萎縮症患者の脂肪組織特性の分析を行う。患者から採取した吸引脂肪組織、生検組織を、健康患者のサンプルと比較し、分析する。包埋切片の組織染色（幹細胞数や炎症所見）、採取した間質血管細胞群に含まれる細胞組成分析、などを比較検討する。（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。なお、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ている。結果や学術論文や学会の報告で、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する。

C. 研究結果

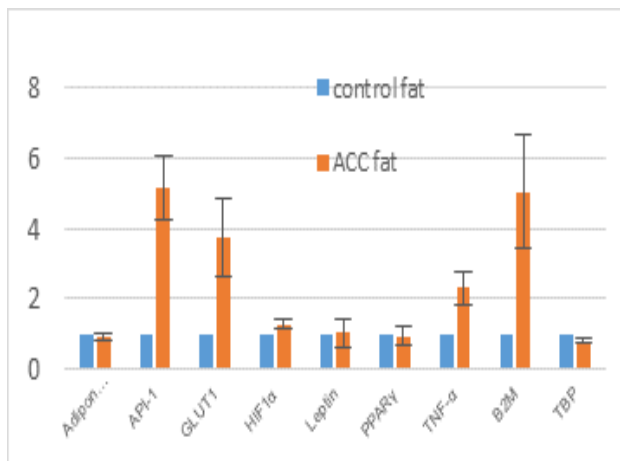
これまでに顔面脂肪萎縮症の計4例において脂肪移植術を、2例においてヒアルロン酸注入術を行った。現在までに、6例を、12か月まで経時的に観察した。

顔面脂肪萎縮症患者6名より、皮膚皮下組織、吸引脂肪のサンプルを採取した。および健常患者2名より、正常組織を採取した。それぞれの吸引脂肪組織から酵素処理により血管間質細胞群を採取し、フローサイトメトリ（FACS）にて細胞成分の組成に

ついて分析する（昨年度）とともに、包埋組織切片の組織学的分析、RNA の抽出を行い、分析を行った。さらに臨床所見についての分析も行った。マイクロアレイについては現在解析中である。

1) 遺伝子発現

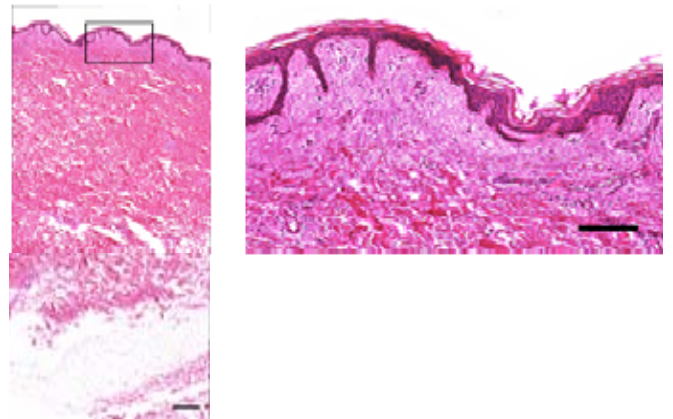
顔面萎縮症患者の脂肪組織の状態を調べるために、脂肪組織で主に発現することが知られている遺伝子を含め、炎症にかかわる遺伝子などいくつかの遺伝子について発現解析を行った。これまでに採取した計 3 例の脂肪組織から RNA を抽出し、PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ)、Adiponectin、Leptin、HIF-1 α (hypoxia-inducible factor 1 α)、GLUT1 (glucose transporter 1)、PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1)、TNF- α (tumor necrosis factor- α)、B2M (β -2 microglobulin)についてリアルタイム PCR による解析を行った。コントロールとして正常脂肪組織 1 例から同様に RNA 抽出とリアルタイム PCR を行い、GAPDH (glyceraldehyde-3 phosphate dehydrogenase)を内部スタンダードとして各遺伝子の相対発現量を調べた。その結果、PPAR γ 、Adiponectin、Leptin でコントロールに比べわずかに発現量の減少が認められ、HIF-1 α 、GLUT1、PAI-1、TNF- α 、B2M で増加が認められた。



PCR からは、脂肪細胞の機能に関する因子は正常に近く、炎症や感染の影響を示唆する所見が得られている。

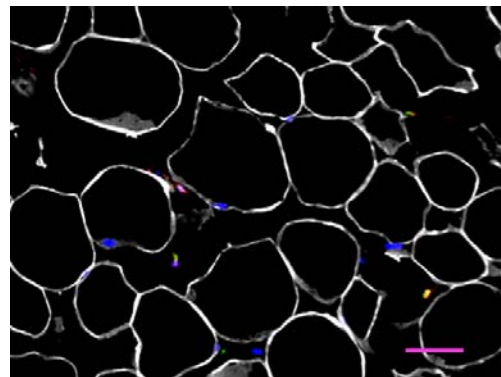
2) 組織学的評価

顔面脂肪萎縮症患者の鼠径部から皮膚および皮下組織を採取し、これまでに計 5 例の組織を IHC Zinc Fixative (BD Bioscience)にて固定後切片を作成し HE 染色を行った。そのうち 4 例について表皮および真皮の厚さを測定した。平均値は、表皮が $71 \pm 5 \mu\text{m}$ 、真皮が $2,937 \pm 410 \mu\text{m}$ であった。表皮と真皮厚さの比はおおよそ 1:41 であった。



HE 染色画像 (左 : Bar=300 μm 、右 : Bar=100 μm)

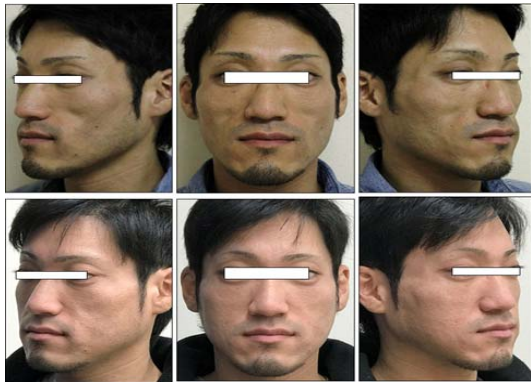
さらに昨年度につづき、組織切片を用いて、ペリリピン (白)、Mac2 (赤)、CD34 (緑)、核 (青) に対し蛍光抗体法による免疫染色を行った。



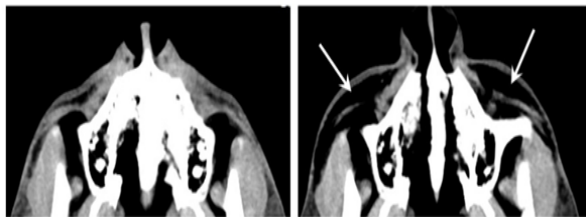
CD34 陽性マクロファージが散見されたが、CD34 陽性の ASC は数が少ないと思われた。脂肪細胞の形態の異常は認められない。

i) 脂肪移植

これまでに4例に行い、12か月の経過観察を行った。改善効果の個人差はあるものの、全4例において有効性が認められた。脂肪組織の採取部に瘢痕を認めるものの、採取部、治療部ともに、有害事象や後遺症は認められていない。代表的症例の臨床写真とCTの所見を下記に示す。



治療前(上)と治療1年後(下)



治療前(左)と治療1年後(右)のCT
白矢印は、組織の増量に寄与した移植脂肪
(低エコーで、脂肪組織であることが示唆される)。

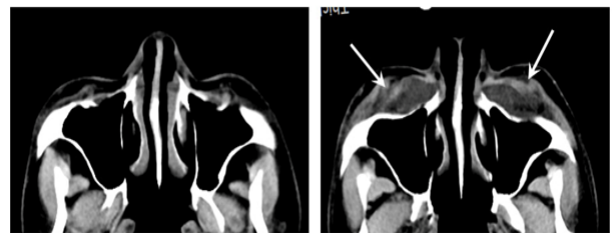
ii) ヒアルロン酸治療

これまでに2例に行い、12か月の経過観察を行った。改善効果の個人差はあるものの、全2例において有効性が認められた。治療部に有害事象や後遺症は認められていない。

代表的症例の臨床写真とCTの所見を下記に示す。



治療前(上)と治療1年後(下)



治療前(左)と治療1年後(右)のCT

白矢印は、組織の増量に寄与したHAによって誘導されたと考えられる組織である(中等度エコーであり、ヒアルロン酸のカプセル化とともに線維化が誘導されていることが示唆される)。

D. 考察

脂肪萎縮症に対する治療法の開発に関する臨床研究では、脂肪移植、HA注入ともに、12か月の評価で、個人差はあるものの、全般的には良好な改善が見られている。脂肪移植とヒアルロン酸注射では、CT上それぞれの特徴的な改善所見がみられるが、ともに長期的に有効性を維持している。また問題点としては、脂肪移植については患者が痩せているために期待するほど移植のための十分量の脂肪組織が得られないことがあること、HA注入の場合には頬部中心部の改善効果が得られないこと、があげられる。

組織の解析結果からは、HIV脂肪萎縮症の患者においては、脂肪細胞の形態や機能の異常を示唆する所見は認めないが、感染や慢性炎症に対する適応反応によると思われる萎縮、変性の結果と思われる変化が認められた。

E. 結論

脂肪萎縮症に対する治療法の開発に関する臨床研究では、脂肪移植、HA注入ともに、短期的には良好な改善が見られている。今後は、前年度までに得られていた知見に加え、保管してあるRNA、組織標本

の解析（マイクロアレイ、PCR など）を進める。また、これまでの治療患者で追加の治療を希望する患者について、ヒアルロン酸の治療を行い、同様の有効性の解析を行う予定である。今後、これまでの本題目についての臨床研究と基礎研究をまとめて、論文発表する予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 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.

2. 学会発表

1) Advancements and new issues in Fat Grafting, MEVOS 美容形成外科学会(中国、武漢), June 3, 2017.

2) Fat grafting and stem cells: Therapeutic tools for problematic tissues, オンコプラスティック乳房再建外科研究会(彰化、台湾), July 1, 2017.

3) Fat grafting and stem cells: Therapeutic tools for problematic tissues, 上海美容形成学会(上海、中国), July 8, 2017.

4) Adipose stem cells (ASCs): Roles in remodeling after

fat graft and therapeutic potentials 米国形成外科学会(オランダ、米国), Oct 8, 2017.

5) How does radiation affect fat and stem cells?: How can we treat radiated tissue? 国際形成再生外科学会(ドバイ、UAE), Nov 18, 2017.

6) Adipose-derived products for volumization and revitalization, 国際脂肪治療研究学会(サンディエゴ), Dec 2, 2017.

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

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策政策研究事業）
分担研究報告書

agingに伴う悪性腫瘍の早期発見に関する研究

研究分担者 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

研究要旨 本研究では、HIV感染者のagingに伴う合併症の中でも、特に、悪性腫瘍の早期発見を行う目的で、FDG-PET/CT検査と補助検査を組み合わせ、早期発見が可能かどうか検討する。

A. 研究目的

本研究では、HIV感染者のagingに伴う合併症の中でも、特に、悪性腫瘍の早期発見を行う目的で、FDG-PET/CT検査と補助検査を組み合わせ、早期発見が可能かどうか検討する。

B. 研究方法

血友病 HIV感染者にどのくらいの悪性腫瘍が存在しているかを調べるために、FDG-PET/CT検査および胸部CT、頭部MRI検査、上部消化管内視鏡検査、血液腫瘍マーカー、血液一般/生化学検査、尿検査、便潜血検査を実施する。

（倫理面への配慮）

本研究に関係する全ての研究者は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に従って本研究を実施する

B. 研究方法

血友病 HIV感染者にどのくらいの悪性腫瘍が存在しているかを調べるために、FDG-PET/CT検査および胸部CT、頭部MRI検査、上部消化管内視鏡検査、血液腫瘍マーカー、血液一般/生化学検査、尿検査、便潜血検査を実施する。

（倫理面への配慮）

本研究に関係する全ての研究者は、「人を対象とする

医学系研究に関する倫理指針」に従って本研究を実施する

C. 研究結果

本試験は、倫理委員会の承認を経て2016年12月に開始し、2018年3月時点で70例のHIV陽性血友病患者が登録されている。このうち69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48.9±8.0歳で（40歳代にピークがある。PET/CT検査における要精査率は21.7%（15/69）であり、PET検診受診者の40歳代における約7%を大幅に上回っていた。要精査部位は甲状腺、肺、膵臓で、40歳代、50歳代に集中し、厳密に精査中である。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と考えられた。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では悪性病変の検出は認められなかった。腫瘍マーカーは21.7%（15/69）で陽性であり、DUPAN-2、CYFRA、CEAが主なマーカーである。便潜血反応検査は8例（12.3%、8/65）で陽性であり、現在精査中である。上部内視鏡では、悪性病変の検出は認められなかったが、82.7%（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。FDG-PET/CT検査以外での検査陽性例の年齢にピークは認められなかった。

D. 考察

受診年齢層は 40 歳代をピークとすることからも PET がん検診を受診するピーク層（50-60 歳代）よりも若年が対象となっている。要精査部位は甲状腺、肺、膵臓で厳密に精査中である。FDG は炎症細胞にも集積し、関節炎の状態も観察が可能と考えられた。CT 所見で慢性肝障害の進行の推測も可能と考えられる。

E. 結論

HIV感染者のagingに伴う悪性腫瘍の早期発見を行う目的で、FDG-PET/CT検査と補助検査を組み合わせ、早期発見が可能かどうか検討する。全症例に対して厳重に観察を行っており、その結果を以て本検査の有用性を検討する予定である。

F. 健康危険情報

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし
(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

G. 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（エイズ対策政策研究事業）
分担研究報告書

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

研究分担者 中野 隆史
群馬大学重粒子線医学研究センター教授

研究要旨 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、登録・治療・評価する体制を整備した。今後、適格性のある患者をリクルートし、登録を進めていきたい。

A. 研究目的

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確認すること。

B. 研究方法

まず、先進医療における前向き観察研究を行うためのプロトコールを作成した。現在、肝臓がんに対する重粒子線治療は、公益社団法人日本放射線腫瘍学会が策定した統一治療方針に基づく先進医療として行われ、治療のアウトカムは学会データベースに登録されて厚生労働省に報告する体制となっている。そこで、本研究では、この先進医療の枠組みを基盤としつつ、血友病/HIV/HCV共感染の肝細胞癌に配慮して登録・治療・経過観察が行える実施体制を整備することとした。

（倫理面への配慮）

本研究は、群馬大学の倫理審査委員会の承認を得て行われている。また、研究担当者は被験者に対して、被験者が本研究に参加する前に説明文書を使用して十分に説明した後、同意文書を用いて研究参加の同意を本人から得ることとした。

C. 研究結果

プロトコールにおける主要評価項目は、局所制御期間とした。副次的評価項目は、急性期（照射開始後90日以内）有害事象発生割合、全生存期間、無増悪生存期間、晩期（照射開始後91日以降）有害事象発生割合とした。主な適格条件は、1)ヒト由来非加

熱血液製剤によるHIV感染・HCV感染がある血友病あるいは類似疾患の患者、2)組織学的または臨床的に肝細胞癌と診断される、3)リンパ節転移、肝外転移性病変がない、4)腫瘍の計測が可能であり、最大径が12cm以下、5)Child-Pugh分類がAまたはB、6)Performance Status (PS)は0-2とした。

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60 Gy(RBE)/4分割を原則とし、門脈一次分枝、門脈本幹、消化管との距離が10mm以下の場合には60 Gy(RBE)/12分割も許容することとした。

実施体制としては、全国の患者情報が集約される、ACC救済医療室から群馬大学の重粒子線医学センターあてに適応の相談が行われる。群馬大学では、医学部附属病院の血液内科と連携して病状・病態を把握し適切な医学的対応を行う。また、肝細胞癌に対する重粒子線治療の適応については、肝臓内科医、肝臓外科医を含めたカンサーボードにて判断を行う。治療後の経過観察は、紹介元の医療機関と綿密な連携をすることとした。治療後の有効性と安全性の評価は、群馬大学の重粒子線治療肝腫瘍専門部会で実施後、本研究班にも報告・協議することとした。

D. 考察

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。このような状況を鑑み、本研究を立ち上げ、これらの患者に対する新たな低侵襲の治療方法として、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を立案した。

これまで、肝細胞癌に対する重粒子線治療の主な適応は、肝切除やラジオ波凝固療法などの局所療法の適応とならない限局性病変である。この病状に対し、本邦における既存治療としては、肝動脈化学塞栓療法（TACE）が実施されている。しかし、肝動脈化学塞栓療法は肝切除、局所両方に比べて根治性に劣ることが欠点とされている。重粒子線治療は線量集中性に優れ、標的内の生物効果が高く、短期間の治療が可能であるなどの特徴を有するため、低侵襲で肝細胞癌を制御することが期待される。

国内の重粒子線4施設の観察研究（J-CROS1504）では初回初発かつ単発の肝細胞癌89例の3年全生存率は82.3%であり、切除あるいは穿刺局所療法と比較して遜色のない成績が示されている。一方で、上述したごとく、血友病/HIV/HCV重感染患者における肝臓癌では、腫瘍の自然史や出血リスクの観点から、これまで以上に慎重に有効性と安全性を確

認する必要があると考えられる。国内唯一の大学病院に併設された重粒子線治療施設として、当施設は併存疾患への対応や集学的治療を実施する上での利点を有する。今後は、適格となる患者のリクルートに努め、登録を重ねていきたい。

E. 結論

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、登録可能な体制を整備した。今後、適格性のある患者をリクルートし、登録を進めていきたい。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

G. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

なし

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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
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
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
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

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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
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
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
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
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
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

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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
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
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	Plast Reconstr Surg Glob Open	5	e1304	2017
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
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
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
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

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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
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
Mashiko T, Wu SH, Feng J, Kanayama K, and Yoshimura K .	Reply to a letter by Bertheuil regarding "Mechanically isolated stromal vascular fraction by nanofat emulsification techniques".	Plast Reconstr Surg			In press
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
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
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	2017
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

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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 Sur	45	1842-1845	2017