

症例報告

抗 HIV 治療薬投与中に発症し recombinant human growth hormone にて軽快し得た wasting を伴う lipodystrophy (fat distribution syndrome) の 1 例

堤 豊¹⁾, 田中 淳司¹⁾, 大野 稔子³⁾盛 暁生²⁾, 浅香 正博²⁾, 今村 雅寛¹⁾¹⁾ 北海道大学大学院医学研究科癌制御医学講座 (血液内科)²⁾ 北海道大学大学院医学研究科分子病態制御医学講座³⁾ 北海道大学医学部附属病院看護部

目的: Lipodystrophy を合併した抗 HIV 薬投与中の患者に recombinant human growth hormone (r-hGH) を投与し有効性および副作用を検討した。

対象および方法: 対象は 1996 年に AIDS を発症し, 抗 HIV 薬投与中に lipodystrophy を合併した wasting syndrome を有する 24 歳女性。抗 HIV 薬投与中の lipodystrophy に対し recombinant human growth hormone (r-hGH) を投与しその有効性および副作用を検討した。

結果: Recombinant human growth hormone (r-hGH) を投与にて, 重篤な副作用もなく臨床症状の改善を認めた。

結論: 本症例の lipodystrophy の原因はプロテアーゼ阻害薬が原因の一つと考えられた。また, r-hGH は lipodystrophy に対する有効な治療法と考えられた。

キーワード: lipodystrophy, AIDS, プロテアーゼ阻害薬, r-hGH

日本エイズ学会誌 4 : 23-26, 2002

緒言

近年では抗 HIV 療法に highly active antiretroviral therapy (HAART) が導入され, AIDS 患者の予後の改善が認められてきている。その一方で, 長期にわたる抗 HIV 薬投与に因る合併症が注目されるようになった。そのうちの一つである lipodystrophy は 1997 年頃より報告されるようになったが, 未だ原因は不明である。

今回, 我々は NFV, d4T, 3TC に薬剤変更後, lipodystrophy を呈した一例を経験したので報告する。

症例

症例: 24 歳, 女性

主訴: 腹囲の増加

現病歴: 1996 年カリニ肺炎を契機に HIV に感染していることが判明し, 同年 12 月より AZT, IDV の投与を開始

著者連絡先: 堤 豊 (〒060-8638 札幌市北区北 15 条西 7 丁目 北海道大学大学院医学研究科癌制御医学講座)
Fax: 011-706-7823, E-mail: ytsutsu@med.hokudai.ac.jp

2001 年 3 月 16 日受付; 2001 年 9 月 18 日受理

した。1997 年 12 月には下痢などの副作用もあり, 服薬コンプライアンスが低下し, CD4 の低下も認められたため d4T, 3TC, NFV による HAART に変更した。1999 年 8 月頃より腹囲の増加を自覚し, 2000 年 2 月より側顔部の皮下脂肪の減少, 後頸部から上背部にかけての皮下脂肪の増加, 乳房の皮下脂肪の増加を認めた。

身体所見: 側顔部の皮下脂肪の減少, 後頸部から上背部にかけての皮下脂肪の増加, および乳房の皮下脂肪の増加を認めた。四肢の皮下脂肪の減少は認めなかった。表在リンパ節は触知しなかった。

検査所見 (Table 1): 2000 年 2 月, CD4 は 453/μl, CD4/CD8 は 0.23, HIV-RNA 量は 2,510 copies/ml であった。生化学検査では GPT と中性脂肪のやや増加を認めた。この時期の体重は 48 kg, Body Mass Index (BMI) は 19.55, Bioelectrical Impedance Analysis (BIA) 法による体脂肪率は 17%, Body Cell Mass (BCM) は 17.3 kg (36%) と体脂肪率がやや低下していた。

経過 (Figure 1): 4 月には BMI が 19.1 kg/m² と減少し, 体重も減少傾向を認め, 全身倦怠感も伴うようになったため, 症状の軽減を目的に 2000 年 5 月より recombinant human growth hormone (r-hGH) 5 mg を皮下投与で開始した。投与後約 4 週間で症状は徐々に軽快し両側顔部などの

Table 1 Laboratory findings.

Body weight	48 kg	WBC	6,200 / μ l	Na	137 mEq/l
Body Mass Index	19.55 kg/m ²	Neutro	41.4 %	K	5.0 mEq/l
Fat Free Mass	83 %	Eos	2.0 %	Cl	102 mEq/l
Fat	17 %	Baso	0.2 %	UA	5.1 mg/dl
Body Cell Mass	17.3 kg	Mono	12.9 %	GOT	33 IU/l
CD3	87.9 %	Lympho	41.4 %	GPT	48 IU/l
CD4	15.8 %	RBC	354 $\times 10^4$ / μ l	LDH	425 IU/l
	(453 / μ l)	Hb	13.7 g/dl	ALP	185 IU/l
CD8	67.9 %	Ht	41.4 %	ChE	281 IU/l
CD4/CD8	0.23	MCV	117.0 fl	γ -GTP	15 IU/l
HIV-RNA	2,510 copies/ml	MCH	38.7 pg	T-BIL	0.4 mg/dl
T-CHO	202 mg/dl	MCHC	33.1 %	BUN	15 mg/dl
TG	185 mg/dl	Plt	16.7 $\times 10^4$ / μ l	Cre	0.5 mg/dl
FBS	113 mg/dl				
HbA1C	4.6 %				

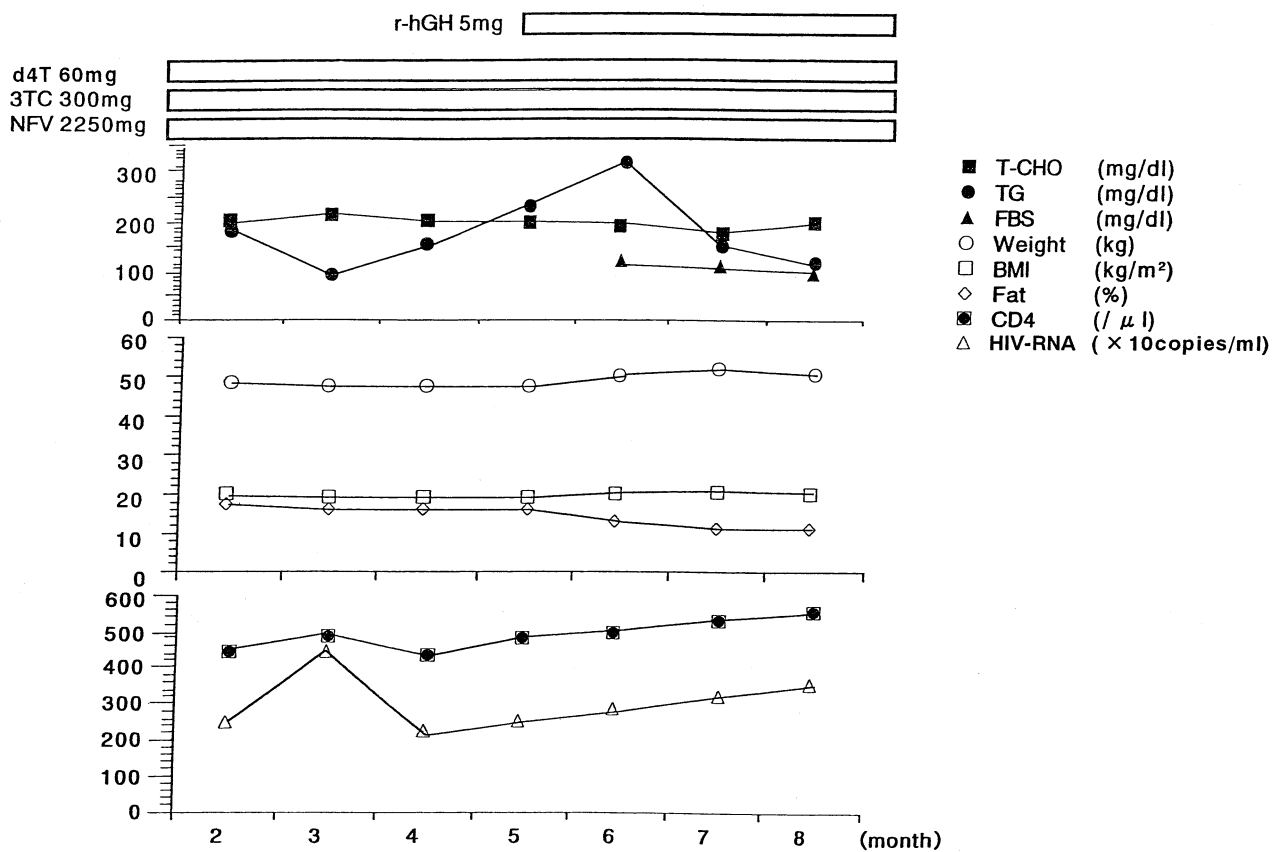


Figure 1 Changes in several parameters in this patient. Fat, BCM, and weight showed a good correlation with clinical course in this patient.

皮下脂肪の増加, 腹囲の減少を認めた。同時期に測定した治療効果の指標のなかでは体脂肪の低下 (除脂肪体重:

Free Fat Mass の増加), BCM, BMI, 体重の増加を認めた。血液学的検査で糖および脂質の大きな代謝異常は認めな

かった。徐々に HIV-RNA 量の上昇を認めしたが、CD4 はむしろ上昇傾向にあった。副作用として手指末端の浮腫を軽度認めたが、許容範囲内であり r-hGH を中止することはなかった。

考 案

近年では抗 HIV 療法に HAART が導入され、HIV 感染者の予後の改善が認められてきている。その一方で長期にわたる抗 HIV 薬投与に因る合併症が報告されるようになった。

Lipodystrophy は脂質の分布異常を呈する合併症の一つであり Hengel ら¹⁾により報告されたのが最初である。糖および脂質の検査値に異常を認める症例が存在する反面^{2,3)}、検査値異常を必ずしも認めず⁴⁾、その特徴的な脂肪分布で発見されることも多い。発症形式も様々であり、プロテアーゼ阻害薬長期投与中に発症するものや^{1,5)}、逆転写酵素阻害薬投与中に発症するもの^{6,7)}、また HIV 単独で発症するものもある。このため、プロテアーゼ阻害薬では、脂質代謝に関わるタンパク質との相同性が^{2,4,8)}、そして逆転写酵素阻害薬ではミトコンドリア DNA の複製の障害がそれぞれ発症原因の一つと考えられているが^{8,9)}、未だ原因の特定には至っていない。

今回の症例では患者が症状を自覚するまでに IDV を 1 年、NFV を 1 年 8 か月とプロテアーゼ阻害薬を内服しており、これらが主な原因と考えられるが、一方で AZT, IDV を変更後に lipodystrophy を発症していると考えられるため d4T もしくは 3TC が原因である可能性も考えられる。実際、高嶋ら¹⁰⁾はプロテアーゼ阻害薬投与歴のない患者に d4T や 3TC を投与して lipodystrophy を合併した症例を報告しており、海外でも ZDC や d4T に lipodystrophy が多く認められるという報告や 3TC を投与されている女性に lipodystrophy の発症が多いという報告が散見される^{6,7)}。治療として薬剤変更や r-hGH 投与などが試みられている⁸⁾。

r-hGH はもともと AIDS の消耗状態つまり wasting syndrome の治療として用いられ¹¹⁾、予後の改善に寄与してきた。この治療が lipodystrophy に用いられている症例が散見されるが、未だにまとまった症例報告は少ない⁵⁾。最近 lipodystrophy 患者のなかで内臓脂肪が多いものに growth hormone が減少している症例が多いことが報告されており¹²⁾、この現象が lipodystrophy と関連があるか否か解明が待たれる。r-hGH の副作用は血糖値の増加、浮腫、関節痛、悪心、嘔吐、腸管浮腫などが認められる⁸⁾。今回の症例では r-hGH 投与前に BS 113 mg/dl、HbA1C は 4.6% であり投与中も大きな変動を認めなかった。一方で手指末端の浮腫が

認められたが軽度であった。

本症例では HAART である程度の治療効果が認められること、新たな抗 HIV 薬による副作用や、他の薬剤に変更しても同様の症状が認められることも考えられ、AZT, IDV 投与時の副作用のこともあり患者自身は抗 HIV 薬の中止を希望された。一方で BMI および体重も減少傾向を認め、全身倦怠感も伴うようになったため、効能が投与期間中だけである可能性、投与法がまだ十分確立されていないこと、および上記の副作用を説明した上で r-hGH が症状軽減に有効である可能性があることを説明したところ、r-hGH 投与を希望された。

他の報告と同様に投与 1 か月で腹囲の減少、乳房のサイズの減少および、頬の肉付きの改善が認められ、同時期に測定した指標として体脂肪の低下 (除脂肪体重: Free Fat Mass の増加)、BCM, BMI, 体重の増加などが認められ経過をとおして投与前の値よりも高い値で推移した。

BIA 法による Free Fat Mass, BCM, BMI などが近年 lipodystrophy の治療効果判定のために使用されているが^{5, 10)}、これらの指標は古くは 1989 年頃から AIDS の wasting syndrome の治療効果判定のためのパラメーターとして用いられてきた¹³⁾。今回の症例では Free Fat Mass や BCM が比較的良好な指標であったと考えている。Wanke ら⁵⁾は wrist/hip ratio が良い指標であると報告しており、lipodystrophy の病態を考慮した方法であるが、今回は腹囲の測定で代用し得た。しかし、この指標については症例数を増やして検討が必要である。

Lipodystrophy はその病因がまだまだ不明な合併症であり、今後の症例の蓄積によって病態の解明とその改善が期待される。特に、lipodystrophy に対する r-hGH の投与は効果の持続性、副作用、費用の側面を考慮しつつ慎重な使用が望まれる。

文 献

- 1) Hengel RL, Watts NB, Lennox JL : Benign symmetric lipomatosis associated with protease inhibitors. *Lancet* 350 : 1596, 1997.
- 2) Scevola D, Matteo AD, Uberti F, Minoia G, Poletti F, Faga A : Reversal of cachexia in patients treated with potent antiretroviral therapy. *AIDS Read* 10 : 365-375, 2000.
- 3) Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, Kaufmann GR, Chisholm DJ, Cooper DA : Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus : a cohort study. *Lancet* 353 : 2093-2099, 1999.
- 4) Carr A, Samaras K, Chisholm DJ, Cooper DA : Patho-

- genesis of HIV-1-protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia, and insulin resistance. *Lancet* 351 : 1881-1883, 1998.
- 5) Wanke C, Gerrior J, Kantaros J, Coakley E, Albrecht M : Recombinant human growth hormone improves the fat redistribution syndrome (lipodystrophy) in patients with HIV. *AIDS* 13 : 2099-2013, 1999.
- 6) Saint-Marc T, Partisani M, Poizot-Martin I, Bruno F, Rouviere O, Lang J, Gastaut JA, Touraine J : A syndrome of peripheral fat wasting (lipodystrophy) in patients receiving long-term nucleoside analogue therapy. *AIDS* 13 : 1659-1667, 1999.
- 7) Gervasoni C, Ridolfo AL, Trifiro G, Santambrogio S, Norbiato G, Musicco M, Clerici M, Galli M, Moroni M : Redistribution of body fat in HIV-infected women undergoing combined antiretroviral therapy. *AIDS* 13 : 465-471, 1999.
- 8) Behrens GMN, Stoll M, Schmidt RE : Lipodystrophy syndrome in HIV infection. *Drug Saf* 23 (1) : 57-76, 2000.
- 9) Kakuda NT : Pharmacology of nucleoside and nucleotide reverse transcriptase inhibitor-induced mitochondrial toxicity. *Clin Ther* 22 : 685-708, 2000.
- 10) 高嶋能文, 梅田雄嗣, 岡田周一, 天野功二, 堀越泰雄, 三間屋純一 : d4T, 3TC 内服中に buffalo hump を認めた HIV 感染血友病の一例. *日本エイズ学会誌* 2 (3) : 184-190, 2000.
- 11) Paton NI, Newton PJ, Sharpstone DR, Ross HM, Cotton J, Calder AG, Milne E, Elia M, Shah A, Engrand P, Macallan DC, Gazzard BG, Griffin GE : Short-term growth hormone administration at the time of opportunistic infections in HIV-positive patients. *AIDS* 13 : 1195-1202, 1999.
- 12) Rietschel P, Hadigan C, Corcoran C, Stanley T, Neubauer G, Gertner J, Grinspoon S : Assessment of growth hormone dynamics in human immunodeficiency virus-related lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 86 : 504-510, 2001.
- 13) Ott M, Fischer H, Polat H, Helm EB, Frenz M, Caspary WF, Lembcke B : Bioelectrical impedance analysis as a predictor of survival in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 9 (1) : 20-25, 1995.

Beneficial Effect of Recombinant Human Growth Hormone on Wasting and Lipodystrophy (Fat Distribution Syndrome) in a Patient Treated with Anti-HIV Drugs

Yutaka TSUTSUMI¹⁾, Junji TANAKA¹⁾, Tosiko OHNO³⁾, Akio MORI²⁾,
Masahiro ASAKA²⁾ and Masahiro IMAMURA¹⁾

¹⁾ Hematology and Oncology, Hokkaido University Graduate School of Medicine

²⁾ Third Department of Internal Medicine, Hokkaido University Graduate School of Medicine

³⁾ Department of Nursing, Hokkaido University Medical Hospital

Objective : We investigated whether administration of recombinant human growth hormone (r-hGH) can efficiently and safely improve lipodystrophy due to anti-HIV drugs.

Materials and Methods : A 24-year-old woman who had AIDS in 1996 was diagnosed as having lipodystrophy due to anti-HIV drugs as well as wasting syndrome in 2000. She was treated with r-hGH.

Results : The administration of recombinant human growth hormone improved her clinical status with no severe complication.

Conclusion : We suggest that one of the reasons for lipodystrophy is the administration of protease inhibitor. R-hGH was beneficial for the treatment of lipodystrophy.

Key words : lipodystrophy, AIDS, protease inhibitor, r-hGH