

症例報告

抗 HIV 薬により乳酸アシドーシス・ギランバレー様症候群を
発症した HIV 感染症の 1 例江平 宣起¹⁾, 橋野 聡¹⁾, 山本 桂子¹⁾, 米積 昌克¹⁾, 千葉 広司¹⁾,
近藤 健¹⁾, 大野 稔子¹⁾, 今村 雅寛²⁾, 浅香 正博¹⁾¹⁾ 北海道大学医学部第三内科, ²⁾ 北海道大学医学部血液内科 I

目的: 抗 HIV 薬はその有効性により, 多くの HIV 感染者に投与されているが, 時に重篤な副作用が見られる。今回, 抗 HIV 薬投与中に乳酸アシドーシス・ギランバレー様症候群を呈した HIV 感染者を経験したので, その臨床経過と治療効果に文献的考察を加えて報告する。

症例: 症例は 2000 年 11 月に AIDS を発症し, 抗 HIV 薬 (スタブジン, ラミブジン, エファビレンツ) を投与開始した 55 歳の男性である。抗 HIV 薬服用開始約 1 年後に, 消化器不定愁訴から始まる乳酸アシドーシス・ギランバレー様症候群を呈した。乳酸アシドーシスに対し炭酸水素ナトリウムとサイアミン, リボフラビンの投与を行った結果, アシドーシスは改善した。ギランバレー様症候群に対しては, 投与薬剤の中止と人工呼吸管理・ γ -グロブリン製剤の投与を行い, 抜管後もリハビリを継続した結果, 全身の運動機能の回復を認めた。HIV の治療に関しては, 治療薬剤をロピナビル・リトナビル合剤とエファビレンツに変更して, 再度良好なコントロールとなった。

結論: ヌクレオチド系逆転写酵素阻害薬では乳酸アシドーシスを発症する可能性があり, さらにスタブジン投与の副作用としてギランバレー様症候群を呈する可能性がある。今回の症例では早期診断, 原因薬剤の中止, 対症療法の重要性が示唆された。

キーワード: HIV 感染症, 乳酸アシドーシス, ギランバレー様症候群, ヌクレオチド系逆転写酵素阻害薬

日本エイズ学会誌 5 : 163-168, 2003

緒言

近年, 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¹⁾。しかしその一方で長期にわたる抗 HIV 薬投与による合併症が報告されるようになり, その中でも重篤なものとして, 乳酸アシドーシスやギランバレー様症候群が報告されている^{2,3)}。ヌクレオチド系逆転写酵素阻害薬: Nucleotide analogue Reverse Transcriptase Inhibitor (以下 NRTI) が, その原因薬剤として注目されており, スタブジン (以下 d4T) での報告例が最も多いが, 全ての NRTI で発症する可能性があるといわれている。今回我々は, d4T・ラミブジン (以下 3TC)・エファビレンツ (以下 EFV) の 3 剤投与中に NRTI が原因と考えられる乳酸アシドーシス・ギランバレー様症候群を発症した HIV 感染症の 1 例を経験したので, その臨床経過に文献的考察を加えて報告する。

著者連絡先: 橋野 聡 (〒060-8638 札幌市北区北 15 条西 7 丁目 北海道大学医学部第三内科)
Fax : 011-706-7867
E-mail : shashino@med.hokudai.ac.jp

2003 年 4 月 10 日受付 ; 2003 年 7 月 17 日受理

症例

症例 : 55 歳, 男性

主訴 : 嘔気・歩行困難・四肢しびれ感

現病歴 : 平成 12 年 11 月にカリニ肺炎を発症し, 前医での精査 (HIV 抗体陽性, HIV-1 RNA 9,840 copies/ml, CD4 4.8/ μ l) にて AIDS と診断された。平成 13 年 1 月に転居のため当科紹介となり, 同年 2 月より 3TC (300 mg/日)・d4T (60 mg/日)・EFV (600 mg/日) による抗ウイルス療法を開始された。服用開始 11 カ月後の平成 14 年 1 月より, 服薬直後に嘔気が出現し徐々に増悪し, 時に嘔吐も見られるようになり, 以前に比較して体重が 5~7kg 減少した。消化管検査・腹部画像検査など施行するも原因不明で, 制吐剤などで対応していた。3 月中旬より嘔気・嘔吐に加えて四肢末端のしびれ感・足元のふらつきも出現し歩行・更衣に介助が必要となったため, 3 月 25 日当科入院となった。

身体所見 : 意識清明, 結膜貧血 (-), 黄疸 (-), 胸腹部異常なし, 表在リンパ節を触知せず。過去の勤務中の事故により左上腕筋萎縮あり。

神経学的所見：多発性脳神経麻痺（Ⅲ，Ⅵ，Ⅶ，Ⅻ），四肢腱反射の低下，四肢・体幹の筋力低下を認めた。

検査所見（表 1）：入院時検査所見では，血清乳酸値は 5.93 mmol/l と高値であったが，動脈血ガス分析上 pH 7.426 とアシドーシスは呈していなかった。この時点の CD4 陽性リンパ球数は 175/μl と診断時より免疫機能は改善され，HIV-1 RNA もく 50 copies/ml となっており，薬剤による HIV のコントロールは良好であった。脳 MRI では，大脳及び脳幹部に明らかな病巣を認めなかった。全身状態が悪く，腰椎穿刺は施行できなかった。

入院後経過（表 2・図 1）：入院直後は点滴棒や歩行器につかまっていたトイレ・洗面歩行が可能であったが，病棟外への移動時には車椅子にての護送が必要であった。嚥下に関しては，入院時は薬剤の服用・少量ではあるが食事の摂取に問題はなかった。入院第 2 病日より，入院時より見られた顔面神経麻痺に由来する顔面筋の麻痺に加えて，複視が出現した。第 3 病日より嘔気・嘔吐がさらに増強し，制吐剤使用にても食事摂取が困難となり，IVH による高カロリー輸液を開始した。第 5 病日に入院時採血での高乳酸血症が判明し，アシドーシスは呈していなかったため，HIV 治療薬による症候性高乳酸血症と考え，3TC と d4T を中止し，以後連日動脈血ガス分析で経過を追った。第 6 病日より呼吸困難が出現し，上肢の力により座位を維持することは可能であるが自立歩行が不可能となった。また，同日より動脈血ガス分析上 pH の緩徐な低下が見られたため，

症候性高乳酸血症から乳酸アシドーシスへの進展と判断し，炭酸水素ナトリウム（7%，250 ml/日）による補正を開始した。第 8 病日には，下肢脱力さらに進行し立位にもなれず，上肢の力のみでかろうじて座位を保持できるレベルになり，また，安静時の眼球偏位により斜視様顔貌を呈してきた。同日，神経伝導検査を施行し，感覚神経は左腓腹神経以外明らかな異常を認めなかったが，運動神経伝導速度振幅の低下を認めた。臨床所見・脳 MRI と合わせ，軸索障害型の急性炎症性脱髄性多発神経炎（いわゆるギランバレー症候群）様症状と診断した（表 3）。第 9 病日にはアシドーシスの急激な進行と共に，努力性呼吸かつ Kussmaul 呼吸となり，全身倦怠感・四肢筋力脱力著明となった。第 10 病日に呼吸筋麻痺に起因する呼吸不全・低換気による低酸素血症となり，人工呼吸管理とした。ここまでの時点で，構語障害・感覚障害は認められていなかった。乳酸アシドーシスに対しては，炭酸水素ナトリウムに加えてサイアミン（ビタミン B1）・リボフラビン（ビタミン B2）の投与を行った。ギランバレー様症候群に対しては，人工呼吸管理に加えて，通常のギランバレー症候群に有効であるとされている γ-グロブリンを 400 mg/kg，5 日間を月 1 回で計 3 回投与した。乳酸値の軽度高値は 6 月まで持続したが，第 11 病日以降，動脈血ガス分析上アシドーシスは見られず，むしろ代謝性アルカローシスを呈したため，以後 3 日間アミノ酸製剤で補正した。人工呼吸管理については，自発呼吸出現を確認して，第 16 病日よりボ

表 1 入院時検査所見

CBC		Coagulation test		CK	185 IU/l
WBC	4,400/μl	PT	14.4 sec	Na	133 mEq/l
Neutro	62.6%	APTT	49.1 sec	K	4.2 mEq/l
Lymph	19.0%	Fbg	208 mg/dl	Cl	92 mEq/l
Mono	14.1%	FDP	5.9 μg/ml	Ca	9.5 mg/dl
Eosino	3.8%			CRP	0.29 mg/dl
Baso	0.5%				
		Biochemistry		乳酸	5.93 mmol/l
RBC	288 × 10 ⁴ /μl	TP	7.5 g/dl		(正常値 0.33~1.88)
Hb	12.6 g/dl	Alb	4.8 g/dl		
Ht	38.4%	T. Bil	0.5 mg/dl	HIV-1 RNA	0.5 > copies/ml
MCV	133.5 fl	AST	22 IU/l		(平成 13 年 1 月 治療前：9840 copies/ml)
MCH	43.7 pg	ALT	31 IU/l	CD4	175/μl
MCHC	32.7%	LDH	515 IU/l		(平成 13 年 1 月 治療前：4.8/μl)
Plt	18.7 × 10 ⁴ /μl	γ-GTP	203 IU/l		
Ret.	15.8%	ALP	224 IU/l		
		ChE	284 IU/l		
		BUN	16 mg/dl		
		Cre	0.6 mg/dl		
		UA	7.4 mg/dl		

表 2 乳酸アシドーシス発症時の動脈血ガス分析所見

	3/25	3/29	3/31	4/2
pH	7.426	7.406	7.436	7.257
Po ₂ (mmHg)	89.4	99.8	100.0	120.2
Pco ₂ (mmHg)	35.1	32.0	30.9	14.8
HCO ₃ ⁻ (mmol/l)	22.7	19.7	20.4	6.4
BE (mmol/l)	-0.7	-3.7	-2.2	-19.4

↑
3TC/d4T中止

7% sodium bicarbonate div

リュームコントロールから SIMV モードに変更した。機械呼吸管理が長期間に及ぶことが予想されたため、第 29 病日に気管切開を施行した。自発呼吸が次第に回復してきたため、第 90 病日より人工呼吸器の weaning を開始し、第 97 病日に人工呼吸器より完全に離脱した。第 26 病日に再度施行した運動神経伝導検査では、第 8 病日に施行したものに比較して運動神経複合電位の振幅が明らかに低下しており、伝導速度と遠位潜時は変化なく、電気生理上脱髄型でなく軸索型の障害であることが確認された(表 3)。第 32 病日より廃用性萎縮・拘縮の予防と筋力強化の目的で四肢のリハビリを開始し、人工呼吸器離脱後には本格的な全身

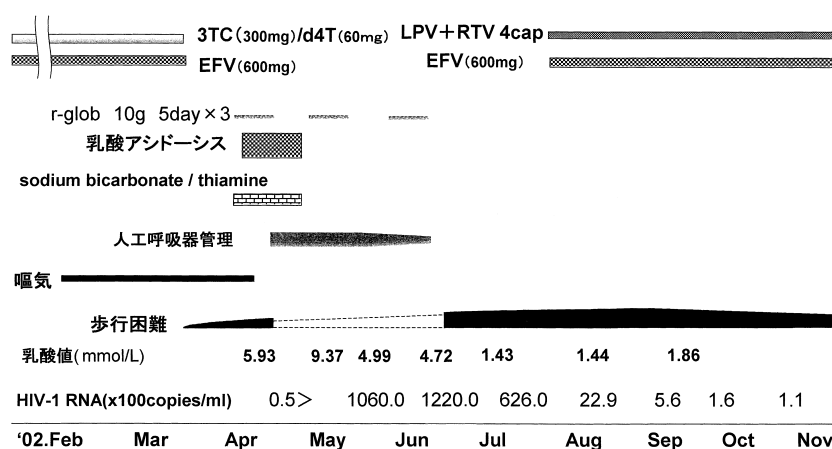


図 1 臨床経過

表 3 第 8 病日の神経伝導速度検査結果 (カッコ内は第 26 病日の結果)

運動神経	遠位潜時/ms	神経伝導速度 : m/s	運動神経複合電位振幅 : mV
左正中神経	3.2 (2.3)	54.2 (57.1)	18.9 (8.2)
右正中神経	3.0 (2.7)	49.5 (55.0)	19.1 (12.1)
左尺骨神経	3.5 (2.1)	79.2 (57.6)	16.6 (8.1)
右尺骨神経	2.4 (1.8)	51.5 (51.5)	15.9 (6.3)
左後脛骨神経	4.8 (4.0)	38.1 (47.2)	13.1 (5.3)
右後脛骨神経	4.0 (3.7)	49.2 (49.7)	16.0 (4.1)
左腓骨神経	3.8 (未施行)	41.4 (未施行)	2.1 (未施行)
右腓骨神経	4.5 (未施行)	45.7 (未施行)	1.4 (未施行)

感覚神経	遠位潜時/ms	神経伝導速度 : m/s	感覚神経活動電位振幅 : μV
左正中神経	2.7	51.9	15.0
右正中神経	3.0	50.0	5.1
左尺骨神経	2.6	48.1	7.5
右尺骨神経	2.5	48.0	8.6
左腓腹神経	5.1	33.3	3.0
右腓腹神経	導出不能	導出不能	導出不能

のりハビリを開始した。眼球運動は第32病日より僅かずつ改善し、第60病日にはほぼ正常化した。長時間座位を保持できるようになった8月上旬に当科からりハビリ専門病棟に転科し、9月には車椅子による自力移動が可能となった。翌年4月には杖使用による自力歩行が可能となって退院し、手すりを付けて改造した自宅に戻った。抗ウイルス剤中止後2カ月目と3カ月目にHIV薬耐性検査を施行したが、genotype解析では耐性ウイルスは誘導されていない。7月中旬より経口摂取が可能となったため、ロピナビル・リトナビル合剤（以下LPV/RTV）（4C/日）とEFV（600mg/日）による抗HIV療法を開始した。乳酸アシドーシス合併前に50kgであった体重が抗HIV薬再開時の7月には35kg（経過中の最低値は29kg）まで減少していたため、LPV/RTVの1日投与量を4Cに減量して投与した。抗HIV薬再開後、HIV-1 RNAは速やかに減少し検出感度以下になったため、体重はその後38.5kgまで回復したが、LPV/RTVは増量せずに4C/日のままで継続投与中である。HIVはその後も検出感度以下にコントロールされている。

考 察

近年、HIV感染症治療中に発症する乳酸アシドーシスが報告されており、NRTIが、その原因薬剤として注目されている⁴⁾。d4Tでの報告例が最も多いが、全てのNRTIで発症する可能性があるといわれている。嘔気・腹痛・呼吸困難・体重減少等の非特異的初発症状で始まり、その後急激に進行する致死性乳酸アシドーシスを特徴とする。機序としてはNRTIがウイルスの核酸合成を阻害するのみならず、患者生体中のDNA合成酵素、特にミトコンドリア内DNA合成酵素にもわずかながら親和性を示すことによってミトコンドリアが損傷されることが考えられている⁵⁾。そのことにより酸化リン酸化によるエネルギー代謝が停止し、代償的に嫌気性代謝が進行し乳酸産生が急激に増加することによってアシドーシスが引き起こされると考えられている。欧米からの報告では、女性、特に妊娠後期の女性に乳酸アシドーシスが多く見られ、リボフラビン低値が関与している可能性を示唆する論文も見られるが、多数例のレビューでは明らかな男女差を認めず、現時点では明らかな背景因子は不明である^{6,7)}。

早期発見のためには臨床症状の評価が重要で、定期的な乳酸値の測定は乳酸アシドーシスの予知に有用でないといわれている²⁾。その理由としては乳酸性アシドーシスに陥る前には必ずしも無症候性高乳酸血症を呈するとは限らないこと、またHIV治療中の患者の20%に軽度の無症候性高乳酸血症が存在し、乳酸アシドーシスの発症と関連しないことが挙げられる。従って乳酸アシドーシスを疑われる症

状が見られたら、動脈血ガス分析を行い代謝性アシドーシスの有無を検索することが必要である。乳酸アシドーシス改善後のHIV治療については、ヒトのミトコンドリアDNAポリメラーゼへの親和性がないNon-NRTI、protease inhibitorへの薬剤変更が望ましい。

治療としては原因薬剤の投与を中止し、炭酸水素ナトリウムを投与してアシドーシスの補正を図ること、サイアミン・L-アセチルカルニチン等を投与してミトコンドリアの毒性を減らすこと、また重症例では人工呼吸管理をすることなどが、過去の症例報告で強調されている⁸⁻¹¹⁾。予後についてはFalcoらによると、これらの薬剤で惹起された乳酸アシドーシスによる死亡率は約50%ということであり、乳酸値10mmol/l以上、pH7.25以下の症例は予後不良という報告がある²⁾。

またNRTIのなかでもd4Tによるギランバレー様症候群について、d4Tの販売元であるBristol-Myers Squibbにより報告された22例については、全例で高乳酸血症を合併しており、本症例の所見と合致している³⁾。通常のギランバレー症候群は急性上気道感染や下痢を伴う胃腸炎感染症後、1~3週間で発症し、*Campylobacter jejuni*, CMV, EBV等による先行感染を契機に自己抗体（抗ガングリオシド抗体）が産生され脱髄を来し神経を障害することによって起こると推定されている。ギランバレー症候群自体の原因解明がまだ明確になされていない以上、この患者の場合も、抗ウイルス剤によりHIV-1は検出感度以下にコントロールされ、CD4の回復も見られてはいたが、HIV感染を直接の契機として、あるいはその他の感染症に続発して通常のギランバレー症候群を偶発的に発症したという可能性も完全には否定出来ない。

治療については通常のギランバレー症候群に用いられる血漿交換・γグロブリンの投与の有用性は本症に対しては明らかではない。重症例には人工呼吸管理、りハビリによる廃用性機能廃絶の予防が重要と考えられる。予後についての報告では28例中8例が死亡しており、死亡を免れその後観察した2例でも神経機能の回復に要する期間は約1年と極めて遅いという報告がなされているが、さらに多数症例の詳細な検討が必要である²⁾。

結 語

d4Tを含むNRTI投与中に乳酸アシドーシス・ギランバレー様症候群を呈した患者を経験し、原因薬剤中止・人工呼吸管理・りハビリにより回復した。いずれの病態も検査データからの発症の予測は困難であり、嘔気・腹痛等の臨床症状に対する注意深い観察と、本合併症を念頭におくことが重要であると考えられた。

謝辞：神経伝導速度の測定及び解析にご協力頂いた、北海道大学医学部神経内科相馬広幸先生に深く感謝申し上げます。

文 献

- 1) 照屋勝治, 岡慎一: サルベージ療法の考え方. *Antibiotics and Chemotherapy* 18 : 531-538, 2002.
- 2) Falco V, Rodriguez D, Ribera E, Martinez E, Miro JM, Domingo P, Diazaraque R, Arribas JR, Gonzalez-Garcia JJ, Montero F, Sanchez L, Pahissa A : Severe nucleoside-associated lactic acidosis in human immunodeficiency virus-infected patients : Report of 12 cases and review of the literature. *Clin Infect Dis* 34 : 838-846, 2002.
- 3) Wooltorton E : HIV drug stavudine (Zerit, d4T) and symptoms mimicking Guillain-Barre syndrome. *CMAJ* 166 : 1067, 2002.
- 4) Coghlan ME, Sommadossi J-P, Jhala NC, Saag MS, Johnson VA : Symptomatic lactic acidosis in hospitalized antiretroviral-treated patients with human immunodeficiency virus infection : a report of 12 cases. *Clin Infect Dis* 33 : 1914-1921, 2001.
- 5) Tolomeo M, Mancuso S, Todaro M, Stassi G, Catalano M, Cannizzo G, Barbusca E, Abbadessa V : Mitochondrial disruption and apoptosis in lymphocytes of an HIV infected patient affected by lactic acidosis after treatment with highly active antiretroviral therapy. *J Clin Pathol* 56 : 147-151, 2003.
- 6) Sarner L, Fakoya A : Acute onset lactic acidosis and panceratitis in the third trimester of pregnancy in HIV-1 positive women taking antiretroviral medication. *Sex Transm Inf* 78 : 58-59, 2002.
- 7) Shear AJ, Rastegar A : Lactic acidosis in the setting of antiretroviral therapy for the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Nephrol* 20 : 332-338, 2000.
- 8) Arici C, Tebaldi A, Quinzan GP, Maggiolo F, Ripamonti D, Suter F : Severe lactic acidosis and thiamine administration in an HIV-infected patient on HAART. *Int J STD AIDS* 12 : 407-409, 2001.
- 9) Lenzo NP, Garas BA, French MA : Hepatic steatosis and lactic acidosis associated with stavudine treatment in an HIV patient : a case report. *AIDS* 11 : 1294-1296, 1997.
- 10) Johri S, Alkhuja S, Siviglia G, Soni A : Steatosis-lactic acidosis syndrome associated with stavudine and lamivudine therapy. *AIDS* 14 : 1286-1287, 2000.
- 11) Mokrzycki MH, Harris C, May H, Laut J, Palmisano J : Lactic acidosis with stavudine administration : a report of five cases. *Clin Infect Dis* 30 : 198-200, 2000.

Lactic Acidosis and Guillain-Barre-like Syndrome in an HIV-infected Patient Treated with HAART

Nobuyuki EHIRA¹⁾, Satoshi HASHINO¹⁾, Keiko YAMAMOTO¹⁾, Masakatsu YONEZUMI¹⁾, Koji CHIBA¹⁾,
Takeshi KONDO¹⁾, Toshiko ONO¹⁾, Masahiro IMAMURA²⁾ and Masahiro ASAKA¹⁾

¹⁾Department of Gastroenterology and Hematology, Hokkaido University Graduate School of Medicine,

²⁾Department of Hematology and Oncology, Hokkaido University Graduate School of Medicine

Objective : Anti-retroviral drugs have been widely used for patients with HIV infection because of their excellent efficacies. However, severe side effects after administration of anti-retroviral drugs have been reported. We report a rare case of AIDS in which both lactic acidosis and Guillain-Barre-like syndrome developed after administration of anti-retroviral drugs.

Case Report : A 55-year-old male was diagnosed as having AIDS in November 2000. The patient suffered from non-specific gastro-intestinal symptoms and developed lactic acidosis and Guillain-Barre-like syndrome after administration of stavudine, lamivudine, and efavirenz for a period of one year. Acidosis was treated with intravenous administration of sodium bicarbonate, thiamine and riboflavin. Respiratory failure due to Guillain-Barre-like syndrome was treated with mechanical ventilation and administration of γ -globulin. The patient recovered after almost one year of rehabilitation and a change in anti-retroviral drugs.

Conclusion : Nucleotide analogue reverse transcriptase inhibitors may induce lactic acidosis in patients with HIV infection. Stavudine has been reported to induce Guillain-Barre-like syndrome in patients with HIV. Early diagnosis, termination of administration of suspected drugs, and adequate supportive treatment were important for recovery of the patient.

Key words : HIV infectious disease, lactic acidosis, Guillain-Barre-like syndrome, nucleotide analogue reverse transcriptase inhibitors