

症例報告

HAARTによる高脂血症にフェノフィブラートが著効した1例

三浦 琢磨^{1,2)}, 矢島 悟子¹⁾, 小池 順子¹⁾, 飯沼 裕子¹⁾, 関沢 真人¹⁾, 葛西 俊二¹⁾¹⁾ 芳賀赤十字病院 HIV 感染症研究会²⁾ 国立病院機構栃木病院小児科

目的: HIV 感染症の治療の問題として HAART の副作用がある。Combivir[®] により高脂血症を呈し、フェノフィブラートが著効した症例を報告する。

症例: 28 歳男性が、急性虫垂炎で入院となった。抗 HIV 抗体陽性、HIVRNA 8.64×10^4 copies/ml, CD4 $160/\mu\text{l}$, CD4/8 0.14, 総コレステロール (以下 TC) 201 mg/dl, 中性脂肪 (以下 TG) 220 mg/dl, LDL コレステロール 120 mg/dl, HDL コレステロール 55 mg/dl であった。ジドブジン, ラミブジンの合剤である Combivir[®] とエファビレンツ (以下 EFV) を開始後, HIVRNA は測定限界以下となり, CD4 数も増加した。しかし 1 カ月後より TC 255 mg/dl, TG 406 mg/dl と高脂血症を認め, EFV をネビラピンに変更したが, 改善せず, 18 カ月後には TC 338 mg/dl, TG 2856 mg/dl とさらに高値となったため, 21 カ月後にプラバスタチンナトリウムを投与した。その後 TC はやや低下したが, TG は低下しないため, 24 カ月後にフェノフィブラートへ変更したところ, 両者ともに徐々に改善した。運動療法, 食事療法も行い, 現在 TC 200-230 mg/dl, TG 240-300 mg/dl で推移している。

結論: 高脂血症は HAART の重大な副作用の一つである。本例では EFV の変更では高脂血症は改善せず, Combivir[®] によるものと考えられ, プラバスタチンナトリウム投与後, フェノフィブラートに変更して改善した。PI 非使用例でも高脂血症をきたすことがあり, 定期的なモニタリングを行う必要がある。

キーワード: HAART, 高脂血症, フェノフィブラート, Combivir[®]

日本エイズ学会誌 9 : 147-152, 2007

はじめに

HIV 感染症の治療は HAART により飛躍的に進歩してきたが, 治癒を目標として考えるにはまだ道半ばという状態で, 長期の投薬が必要となる。そのため, リポジストロフィー, 乳酸アシドーシス, インスリン抵抗性, 高脂血症, 肝毒性, 血友病における出血傾向, 骨壊死等の長期投与による副作用が問題となってきている。その中で脂質代謝の異常による副作用が現在大きな問題となっており, 当院で治療中の患者にもリポジストロフィーなどが認められるようになってきている。今回 HAART により高脂血症を呈した症例を経験し, フェノフィブラートの投与により軽快したので, 報告する。

症 例

症例 : 28 歳男性。

主訴 : 右下腹部痛。

既往歴 : 特記することはない。

家族歴 : 本人は家族とは別居しており, 詳細は不明であ

る。

現病歴 : 2001 年 2 月 7 日に右下腹部痛が出現したため, 当院救急外来を受診し, 急性虫垂炎の診断で入院となった。入院時現症 : 体温 37.0°C , 下痢, 嘔気があり, 右下腹部に著明な圧痛がみられた。身長 172.0 cm, 体重 75.0 kg, 血圧 136/95 であった。

入院後経過 : 急性虫垂炎の診断のもと手術を予定していたが, 術前スクリーニング検査で抗 HIV 抗体陽性と判明した。そのため, 抗生物質により, 保存的に治療した結果, 翌日には症状軽快し, その後も順調に回復して, 2 月 13 日に退院となった。ウェスタンブロット法による確認試験も陽性で, HIV 感染症と診断した。感染経路は不明であった。

入院時検査所見 (表 1) : 白血球, CRP, 免疫グロブリンの高値が認められた。HIVRNA は 8.64×10^4 copies/ml で, CD4 $160/\mu\text{l}$, CD4/8 は 0.14 であった。脂質系では総コレステロール (以下 TC) 201 mg/dl, 中性脂肪 (以下 TG) 220 mg/dl, LDL コレステロール 120 mg/dl, HDL コレステロール 55 mg/dl と TG のみやや高値であった。

退院後経過 : HIV 感染症に対して, HIVRNA 量, CD4 数から治療の適応があると考え, 2001 年 3 月 21 日より生活パターンを参考にして, ジドブジン (以下 AZT), ラミブジン (以下 3TC) の合剤である Combivir[®] (以下 COM) と

著者連絡先 : 三浦琢磨 (〒320-8580 栃木県宇都宮市中戸祭 1-10-37 国立病院機構栃木病院小児科)

Fax : 028-621-4553

2006 年 5 月 31 日受付 ; 2007 年 4 月 16 日受理

表 1 入院時検査所見

WBC	17,300/ μ l	T.B.	0.7 mg/dl	IgG	1947 mg/dl
RBC	515×10^4 / μ l	AST	17 U/l	IgA	431 mg/dl
Hb	15.8 g/dl	ALT	27 U/l	IgM	168 mg/dl
Ht	49.2%	LDH	214 U/l	β 2-MG	2.3 mg/l
Plt.	23.9×10^4 / μ l			ADA	13.1 IU/l
		HBsAg	(-)	CD4	160/ μ l
CRP	7.3 mg/dl	HCVAb	(-)	CD8	1157/ μ l
BUN	11 mg/dl	RPR	(-)	CD4/8	0.14
Cr	0.7 mg/dl	HIVAb (EIA)	(+)		
Na	135 mEq/l	HIVAb (WB)	(+)		
K	4.6 mEq/l	HIVRNA	8.64×10^4 copies/ml		
Cl	97 mEq/l				
TC	201 md/dl				
TG	220 mg/dl				
LDL-C	120 mg/dl				
HDL-C	55 mg/dl				

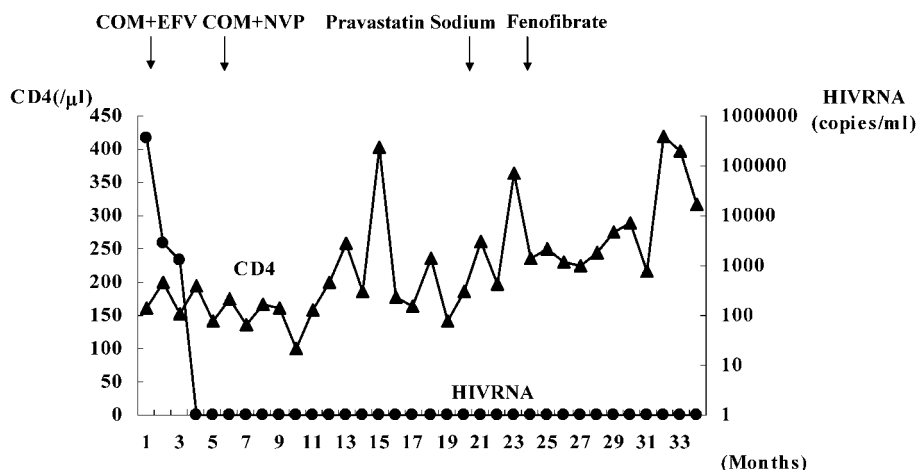


図 1 経過表

COM : Combivir[®]

エファビレンツ (以下 EFV) を開始した。治療開始後 HIVRNA 量は順調に測定限界以下となり、CD4 リンパ球数も増加した (図 1)。ところが、開始後 1 カ月後に TC 255 mg/dl, TG 406 mg/dl と高脂血症を認め、その後も改善しなかった。高脂血症の副作用は COM による可能性もあったが、COM の成分である AZT と 3TC は HIV 感染症に対する基本的薬剤として長期間使用されてきたため、薬効、副作用等のデータの蓄積があること、また合剤のため使い勝手がよいことと、さらに EFV によると思われる睡眠障害が認められていたため、治療開始後 7 カ月後 HAART の EFV をネビラピン (以下 NVP) に変更して、COM+

NVP とした。さらに運動療法、食事療法、禁煙を勧めたが、なかなか徹底は困難であった。しかし治療薬変更後も高脂血症が改善せず、治療開始 18 カ月後には一時的とは思われるが、TC 338 mg/dl, TG 2856 mg/dl ときわめて高値となった。さらに動脈硬化性疾患診療ガイドライン 2002 年度版における主要冠危険因子数 2、患者カテゴリー B2 にあたり、運動療法、食事療法がなかなか実行できず、また原病から考えて今後も HAART を長期に続ける必要があるため、薬物療法の適応と考えた。本例の LDL コレステロールは 130 mg/dl 前後であったが、さらに低下させる目標で治療開始 21 カ月後よりプラバスタチンナトリウム

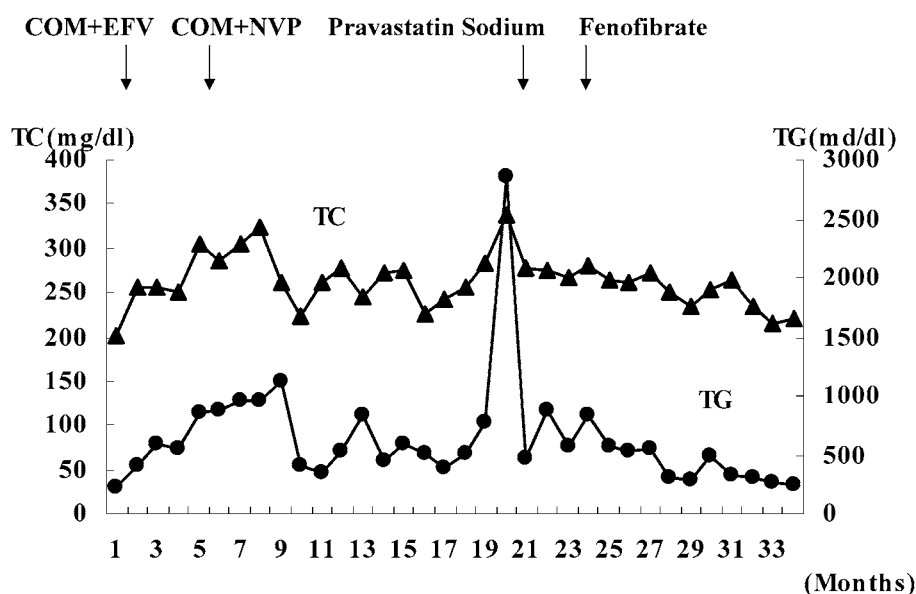


図 2 脂質経過表

TC : Total cholesterol

TG : Triglyceride

(メバロチン[®])を投与した。動脈硬化性疾患診療ガイドライン 2002 年度版では TC<220 mg/dl, LDL コレステロール<140 mg/dl, TG<150mg/dl を目標とあるが、本例ではできるだけ LDL コレステロールを下げる目的でプラバスタチンナトリウムを開始した。その結果 TC はやや低下したが、TG は持続的な低下傾向が認められず、また LDL コレステロールはあまり変化がなかったことから、3 カ月経過観察後の 24 カ月後にフェノフィブラート (リバンチル[®])へ変更した。その後 TC はプラバスタチンナトリウムをフェノフィブラートに変更してからも徐々に低下し、TG は明らかに低下していった。LDL コレステロールも 100mg/dl 前後に低下した。また、当方の繰り返しの勧めで、2003 年 7 月 (28 カ月後) から禁煙も実行した。また運動療法、食事療法などにより、体重は 2004 年 5 月頃 (38 カ月後) より徐々に減少し、現在は 70~71kg で推移している。血圧には著明な変動は認められていない。その後は TC は 200~230 mg/dl, TG は 240~300 mg/dl と良好な経過をたどっており、プラバスタチンナトリウムにより、TC が低下した後、フェノフィブラートにより TG も低下し、運動療法、食事療法による体重減少により相乗効果があったと考えられる (図 2)。

National Cholesterol Education Program (以下 NCEP) による今後 10 年間の心臓発作を起こすリスクの評価は、治療開始後 2 年の時点では 14% であったが、現在では 1% 以下となっている¹⁾。

考 案

高脂血症は動脈硬化と冠動脈疾患の早期発症を起こす恐れがあるとされ、血中の脂質の変化は HAART の重大な合併症の一つとして最近非常に重要視されている。HAART 療法以前の研究では HIV の進行によって TG の増加と TC の低下が起こることが示された²⁾。しかし、HAART の時代になり、特に PI を含んだ治療が行われるにつれ、TG と TC の増加がしばしば認められるようになった。TG は 1,000 mg/dl 以上となることもあり、膵炎や動脈硬化のリスクが増加し、TC と LDL コレステロールは平均 30 mg/dl 増加すると報告されている³⁻⁸⁾。アタナザビルを除いてすべてのプロテアーゼ阻害薬 (以下 PI) はこの作用を持っている。しかし最も強い作用はリトナビルが持っており、しかも量依存性である^{5,9)}。またこれらの変化は通常 PI 開始後 2-3 カ月以内にみられるとされる。

しかしながら今回の症例では PI は使用していないため、核酸系逆転写酵素阻害薬 (以下 NRTI) あるいは、非核酸系逆転写酵素阻害薬 (以下 NNRTI) によって高脂血症が引き起こされたと思われる。この症例では AZT+3TC は COM を投与したが、COM では中性脂肪の上昇が 20% 以上と記載¹⁰⁾されているが、TC の上昇は 20% 以下となっていた。AZT と 3TC では、両者とも高脂血症が比較的多くみとめられている (AZT では頻度不明、3TC では 12.6%)¹⁰⁾。また EFV では両者の上昇は 1% 未満であった¹⁰⁾。

さらに NVP では中性脂肪の上昇は 0.1~5% 未満であるとの記載¹⁰⁾があり、PI を含む治療法から NVP を含むレジメンに変更することにより TC, TG の低下が示され、その成績は EFV に比して良好との報告もある¹¹⁾。

我が国の HIV 感染症治療薬共同使用成績調査の八年次報告書¹²⁾によると AZT+3TC+EFV 投与例 249 例中副作用は 84 例 (33.73%) に認められ、高脂血症は 9 例 (3.61%) 報告されていた。

以上のこと及び、NNRTI である EFV を NVP に変更しても高脂血症は軽快しなかったことから、高脂血症は COM によるものと考えた。

HAART に関連する心血管疾患のリスクの増加は明確にはされていないが、いくつかの報告^{7,13-15)}に基づいて推論されている。Kaiser California の大規模コホート研究では無治療の患者に比し PI を服用している患者での冠動脈イベントの増加は認められなかった¹⁵⁾が、経過観察期間は短く 4 年間だけであった。脂質異常による動脈硬化のリスクはインスリン抵抗性、内臓脂肪の蓄積そしておそらく慢性炎症によりひどくなる。リスク評価は NCEP によって定義された他の心血管リスク因子の観察が必要である¹⁶⁾。これらには動脈硬化 (脳卒中、冠動脈疾患など) の既往、喫煙、高血圧 (140/90 以上かつ降圧剤が必要な場合)、HDL コレステロールが 40 mg/dl 未満、家族歴 (55 歳未満の男性か 65 歳未満の女性の冠動脈疾患をもった近い親戚の存在) そして加齢 (男性 45 歳以上、女性 55 歳以上) がある。HAART と高脂血症に関しては、まず HAART を開始するにあたって、PI を含む治療の必要性の評価と心血管と脂質プロファイルのリスク評価を行う必要がある¹⁷⁾。ハイリスクの患者の初回治療の一つの選択は PI を含まない HAART の使用である。また高脂血症を伴った PI 治療の患者には PI を含まない治療に変更することによって脂質プロファイルの改善がみられることがある。NRTIs+EFV, NVP, アバカビルからなるレジメンに変更した報告では部分的あるいは完全な PI 関連高脂血症とインスリン抵抗性の回復がみられている^{17,18)}。これらの研究におけるウィルス抑制は通常維持されていたが、triple-NRTI regimen に変更したもともと NRTI 耐性を持っていた患者ではウィルス学的失敗がみられた。

脂質プロファイル (少なくとも 8 時間、出来れば 12 時間の絶食後の TC, LDL+HDL コレステロールと TG) の測定に関しては、絶食は TG の正確な測定と LDL コレステロールの算出には必要であるが、TC にはあまり影響しない。注意すべきこととしては、LDL コレステロールの測定は TC が 400 mg/dl 以上の場合は信頼性に乏しいことである¹⁶⁾。次に HAART を続けている間にはモニタリングとして、脂質プロファイルを 3-4 カ月目に繰り返す必要がある

り、その後はその時の値とリスク評価で検査頻度を決定する (少なくとも年 1 回は必要)。

脂質異常の治療は NCEP のガイドラインを参考にすることが多い。多くのスタチンは PI と NNRTI と併用不可能であり、出来る場合でも注意深い観察が必要である¹⁹⁻²¹⁾。

さらに重要なことは、生活習慣の改善であり、食事療法、運動療法、肥満の場合の体重減少は TG 400 mg/dl 以上、TC 240 mg/dl 以上、HDL コレステロール 35 mg/dl 未満で推奨されている。

TG が 1,000 mg/dl (AIDS Clinical Trial Group¹⁷⁾) あるいは 500 mg/dl (NCEP¹⁶⁾) 以上では、生活習慣の変化と薬物療法 (通常 gemfibrozil 600 mg bid あるいは fenofibrate 54-160 mg qd) が推奨される。

本症例のように PI 非使用例でも高脂血症をきたすことがあり、HAART を行う上では注意が必要であり、定期的なモニタリングを行うとともに、リスクファクターを減らすように患者への教育も重要であると思われる。NCEP 治療の適応からすると、本例は治療の必要があると考えられた。治療法としては運動療法、食事療法、生活習慣の改善が最初に必要であり、これによっても改善しない場合に薬物療法の適応となる。本症例では運動療法、食事療法のみではほとんど効果がなかったが、薬物療法を開始したあと、高脂血症の改善とともに、運動、食事療法も順調にできるようになり、体重も減少して、相乗効果が現れたと考えられた。薬物療法としては、スタチン、フィブラート系の薬剤が主であり、目標値まで達しない場合には両者の併用も考慮される。ただし併用の場合は横紋筋融解等のリスクが高くなることもあり、慎重に使用する必要がある。

今後わが国でも HIV 感染症が増加してくることは確実であり、また治療に長期間の HAART の投与が必要となってくることも必然的である。そのため、長期投与による合併症を早期に発見し、必要な処置を講ずることが今後の HIV 感染症の治療に必要な戦略と考えられる。

以上 HAART により高脂血症を合併した 1 例を報告し、併せてその治療として高脂血症剤を使用して著効したので報告した。

文 献

- 1) Risk Assessment Tool for Estimating Your 10-year Risk of Having a Heart Attack. <http://hin.nhlbi.nih.gov/atp/iii/calculator.asp>
- 2) Grunfeld C, Kotler DP, Shigenaga JK, Doerrler W, Tierney A, Wang J, Pierson RN Jr, Feingold KR : Circulating interferon-alpha levels and hypertriglyceridemia in the acquired immunodeficiency syndrome. Am

- J Med 90 : 154-162, 1991.
- 3) Mulligan K, Grunfeld C, Tai VW, Algren H, Pang M, Chernoff DN, Lo JC, Schambelan M : Hyperlipidemia and insulin resistance are induced by protease inhibitors independent of changes in body composition in patients with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr Retrovirol* 23 : 35-43, 2000.
 - 4) Tsiodras S, Mantzoros C, Hammer S, Samore M : Effects of protease inhibitors on hyperglycemia, hyperlipidemia, and lipodystrophy : a 5-year cohort study. *Arch Intern Med* 160 : 2050-2056, 2000.
 - 5) Thiebaut R, Dabis F, Malvy D, Jacqmin-Gadda H, Mercie P, Valentin VD : Serum triglycerides, HIV infection, and highly active antiretroviral therapy, Aquitaine Cohort, France, 1996 to 1998. Groupe d'Epidemiologie Clinique du Sida en Aquitaine (GECSA). *J Acquir Immune Defic Syndr Retrovirol* 23 : 261-265, 2000.
 - 6) Henry K, Melroe H, Huebesch J, Hermundson J, Simpson J. Atorvastatin and gemfibrozil for protease-inhibitor-related lipid abnormalities : *Lancet* 352 : 1031-1032, 1998.
 - 7) Carr A, Samaras K, Burton S, Law M, Freund J, Chisholm DJ, Cooper DA : A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidemia and insulin resistance due to HIV protease inhibitors. *AIDS* 12 : F51-F58, 1998.
 - 8) Periald D, Telenti A, Sudre P, Cheseaux JJ, Halfon P, Reymond MJ, Marcovina SM, Glauser MP, Nicord P, Darioli R, Mooser V : Atherogenic dyslipidemia in HIV-infected individuals treated with protease inhibitors. *Circulation* 100 : 700-705, 1999.
 - 9) Danner SA, Carr A, Leonard JM, Lehman LM, Gudiol F, Gonzales J, Raventos A, Rubio R, Bouza E, Pintado V, Aguado AG, Garcia de Lomas J, Delgado R, Borleffs JCC, Hsu A, Valdes JM, Boucher CAB, Cooper DA, for The European-Australian Collaborative Ritonavir Study Group : A short-term study of the safety, pharmacokinetics, and efficacy of zidovudine, an inhibitor of HIV-1 protease. *N Engl J Med* 333 : 1528-1533, 1995.
 - 10) HRD Library 治療薬情報 <http://www.hrd.gr.jp/common/medicine/index.html>
 - 11) Martinez E, Conget I, Lozano L, Casamitjana R, Gatell JM : Reversion of metabolic abnormalities after switching from HIV-1 protease inhibitors to nevirapine. *AIDS* 13 : 805-810, 1999.
 - 12) HIV 感染症治療薬共同使用成績調査 八年次報告書 (調査開始～平成 17 年 3 月 31 日) : HRD 共同調査協議会 平成 17 年 12 月 : 51, 2005.
 - 13) Henry K, Melroe H, Huebesch J, Hermundson J, Levine C, Swensen L, Daley J : Sever premature coronary artery disease with protease inhibitors. *Lancet* 351 : 1328, 1998.
 - 14) Vittecoq D, Escaut L, Monsuez JJ : Vascular complications associated with use of HIV protease inhibitors. *Lancet* 351 : 1959, 1998.
 - 15) Klein D, Hurley LB, Quesenberry CP Jr, Sidney S : Do protease inhibitors increase the risk for coronary heart disease in patients with HIV-1 infection? *J Acquir Immune Defic Syndr* 30 : 471-477, 2002.
 - 16) National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of the High Blood Cholesterol in Adults : Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on cholesterol in adults (Adults Treatment Panel III). *JAMA* 285 : 2486-2497, 2001.
 - 17) Dube MP, Sprecher D, Henry WK, Aberg JA, Torriani FJ, Hodis HN, Shouten J, Levin J, Myers G, Zackin R, Nevin T, Currier JS ; Adult Clinical Trial Group Cardiovascular Disease Focus Group : Preliminary guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in adults infected with human immunodeficiency virus and receiving antiretroviral therapy : Recommendations of the Adult AIDS Clinical Trial Group Cardiovascular Disease Focus Group. *Clin Infect Dis* 31 : 1216-1224, 2000.
 - 18) Ruiz L, Negredo E, Domingo P, Paredes R, Francia E, Balague M, Gel S, Bonjoch A, Fumaz CR, Johnston S, Romeu J, Lange J, Clotet B, Spanish Lipodystrophy Group : Antiretroviral treatment simplification with nevirapine in protease inhibitor-experienced patients with hiv-associated lipodystrophy : 1-year prospective follow-up of a multicenter, randomized, controlled study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 27 : 229-236, 2001.
 - 19) Martinez E, Garcia-Viejo MA, Blanco JL, Bianchi L, Buirra E, Conget I, Casamitjana R, Mallolas J, Gatell JM : Impact of switching from human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitors to efavirenz in successfully treated adults with lipodystrophy. *Clin Infect Dis* 31 : 1266-1273, 2000.
 - 20) Dube MP, Stein JH, Aberg JA, Fichtenbaum CJ, Gerber JG, Tashima KT, Henry WK, Currier JS, Sprecher D, Glesby MJ ; Adult AIDS Clinical Trial Group Cardiovascular Subcommittee ; HIV Medical Association of

the Infectious Disease Society of America : Guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults receiving antiretroviral therapy : recommendations of the Adult AIDS Clinical Trial Group. *Clin Infect Dis.* 37 : 613-627, 2003.

21) Yeni PG, Hammer SM, Carpenter CC, Cooper DA,

Fischl MA, Gatell JM, Gazzard BG, Hirsch MS, Jacobsen DM, Katzenstein DA, Montaner JS, Richman DD, Saag MS, Schechter M, Schooley RT, Thompson MA, Vella S, Volberding PA : Antiretroviral treatment for adult HIV infection in 2002 : updated recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA* 288 : 222-235, 2002.

Effective Treatment of Hyperlipidemia with Fenofibrate in a Patient with HIV Infection

Takuma MIURA^{1,2)}, Satoko YAJIMA¹⁾, Junko KOIKE¹⁾, Hiroko IINUMA¹⁾,
Masato SEKIZAWA¹⁾ and Shunji KASAI¹⁾

¹⁾ HIV Infection Control Committee, Haga Red Cross Hospital

²⁾ Department of Pediatrics, National Hospital Organization, Tochigi Hospital

Objective : Many HIV-infected patients must undergo long-term highly active antiretroviral treatment (HAART), which can be associated with a variety of side effects that require careful management. We describe our successful treatment of a patient with hyperlipidemia resulting from HAART, using fenofibrate.

Case Presentation : A 28-year-old man diagnosed with appendicitis was admitted to our hospital. Preoperative examinations disclosed that he was HIV-antibody positive. Peripheral blood showed 8.64×10^4 copies/ml of HIV RNA, CD4 cells numbered 160/ μ l, and the CD4/8 ratio was 0.14. Total cholesterol (TC), triglyceride (TG), LDL-cholesterol and HDL-cholesterol were 201 mg/dl, 220 mg/dl, 120 mg/dl, and 55 mg/dl respectively. Medication with zidovudine in combination with lamivudine (Combivir), together with efavirenz (EFV), reduced HIV RNA below the limits of measurement, and CD4-positive lymphocytes increased. By 1 month later, however, TC and TG respectively had risen to 255 mg/dl and 406 mg/dl. EFV was changed to nevirapine (NVP) without improvement in hyperlipidemia ; 18 months later TC and TG were 338 mg/dl and 2856 mg/dl. Pravastatin sodium was given, but TG did not decrease. After 24 months pravastatin sodium was replaced by fenofibrate, and TC and TG gradually were reduced. In addition to medication, exercise and dietary treatments were carried out. Current TC concentrations are between 200 and 230 mg/dl, while TG values are 240 to 300 mg/dl.

Conclusion : Hyperlipidemia, a risk factor for atherosclerosis which in turn can cause coronary artery disease, is known as a serious side effect of HAART. Changing from EFV to NVP did not improve our patient's hyperlipidemia, indicating that hyperlipidemia was caused by a component of Combivir. Fenofibrate contributed to considerable correction of hyperlipidemia. Hyperlipidemia also may occur even in HAART-treated patients not receiving protease inhibitors. Regular monitoring of lipids is necessary in all patients undergoing HAART.

Key words : HAART, hyperlipidemia, fenofibrate, Combivir