

## 総 説

# HIV 感染症と糖尿病

—世界と日本の現状—

## HIV Infection and Diabetes

—Current Situation of the World and Japan—

関谷 綾子<sup>1)</sup>, 加藤 哲朗<sup>2)</sup>

*Ryoko SEKIYA<sup>1)</sup> and Tetsuro KATO<sup>2)</sup>*

<sup>1)</sup> がん・感染症センター都立駒込病院感染症科, <sup>2)</sup> 東京慈恵会医科大学附属病院感染制御部

<sup>1)</sup> Department of Infectious Disease, Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious Diseases Center Komagome Hospital,

<sup>2)</sup> Department of Infectious Diseases and Infection Control, Jikei University School of Medicine

キーワード: HIV, 糖尿病, インスリン抵抗性

### はじめに

HIV 感染症はその治療の進歩によって、長期的な予後が見込めるようになった。そして近年では、ART (antiretroviral therapy: ART) 導入下での脳血管障害、心筋梗塞、糖尿病、非 AIDS 指標悪性腫瘍、骨代謝異常をはじめとする合併症が注目される時代となった<sup>1)</sup>。そのうちの糖尿病は人口も多く全身にさまざまな合併症を生じるため、早期からの適切なマネジメントを行うことが重要である。2016 年米国糖尿病学会は、糖尿病診療ガイドラインに HIV 感染者について新たに項を作成した。また現在、糖尿病治療薬はさまざまな新薬の登場にて変容の時期を迎えている。本稿では HIV 感染症と糖尿病に関する世界と日本の現状について概説する。

### 糖尿病の疫学

一般的に世界の成人 (20~79 歳) の糖尿病患者人口は、IDF (国際糖尿病連合) Diabetes Atlas によると 2015 年時点で 4 億 1,500 万人 (約 11 人に 1 人) であり、2014 年よりも 2,830 万人増加している。また 2040 年には約 6 億 4,200 万人 (約 10 人に 1 人) に増加すると予測している<sup>2)</sup> (表 1)。特にアフリカ地域の糖尿病患者数は著しい増加が予測され、現在の 2 倍になる恐れがあるとされる。

日本を含む西太平洋地区の糖尿病患者数は 1 億 5,320 万人と世界最大の糖尿病人口となっており、全世界の 37%

がこの地域に集中している。そしてこの地区の有病率は 8.8% を占める。そのうちの日本人の糖尿病有病者数は世界 9 位であり、720 万人である。

また世界各国ですでに糖尿病を発症している可能性があるにもかかわらず、検査を受けて糖尿病と診断されていない人口は 1 億 9,300 万人 (46.5%) と推定されており、糖尿病の半数は自分が糖尿病であることを知らない計算となる<sup>2)</sup>。よって、現実的にはデータよりも多くの患者が存在すると推察される。

HIV 感染者における糖尿病については、ART が導入される以前は HIV 感染症の長期予後が不良であったため、ニューモシスティス肺炎の治療薬であるペンタミジンによる膵臓の  $\beta$  細胞の破壊をはじめとする日和見疾患治療薬との関連が考えられ、生命予後に与える影響は検討されていなかった。

しかしその後、ART 導入によって HIV 感染者の予後が改善して長期生存が得られるようになり、動脈硬化性疾患の原因である糖尿病が検討されるべき課題となった。

実際、HIV 感染者における境界型糖尿病、糖尿病の有病率は、約 4.5~12% と報告されている<sup>3~7)</sup>。

糖尿病の頻度を検討した研究の一つに MACS study<sup>8)</sup> がある。本研究は多施設コホート研究で、非 HIV 感染者群、HIV 感染者未治療群、HIV 感染者 ART 導入群の糖尿病有病率はそれぞれ、5%、7%、14% であり、HIV 感染者で ART 導入群は、非 HIV 感染者に比して約 4 倍糖尿病の罹患率が高くなると報告された<sup>8)</sup> (表 2)。他のコホート研究では、ART 中の HIV 感染者 1,046 人を 10 年間追跡した結果、111 人に 2 型糖尿病の発症がみられ、罹患率は 14.1/1,000 人年

著者連絡先: 関谷綾子 (〒113-0021 東京都文京区本駒込 3-18-22 都立駒込病院感染症科)

2016 年 4 月 5 日受付

表 1 IDF Diabetes Atlas estimates, 2015 and 2040

	2015	2040
Total world population	7.3 billion	9.0 billion
Adult population (20–79 years)	4.72 billion	6.16 billion
Child population (0–14 years)	1.92 billion	—
Diabetes (20–79 years)		
Global prevalence	8.8% (7.2–11.4%)	10.4% (8.5–13.5%)
Number of people with diabetes	415 million (340–536 million)	642 million (521–829 million)

表 2 HIV 感染者の糖尿病罹患率

	罹患率 (100 person-years, 95% 信頼区間)	Adjusted ratio
全体	2.6 (1.9~3.6)	NA
HIV seronegative	1.4 (0.8~2.6)	1
HIV positive ART あり	1.7 (0.6~4.5)	NA
HIV positive ART なし	4.7 (3.2~7.1)	4.11 (1.85~9.16)

NA: not applicable. Arch Intern Med. 165: 1179–1184, 2005 を改変。

(男性 14.6, 女性 12.6) と報告されている。そのリスク因子としては加齢, 体重増加, ウエストヒップ比, リポアトロフィーなどがあげられた<sup>9)</sup>。HIV 感染症と糖尿病の因果関係を示すには, 十分な根拠のあるデータは存在しないとされている<sup>10)</sup>。

前述のように世界的な糖尿病人口の増加と HIV 感染者の高齢化に伴い, HIV 感染者の糖尿病有病率は増加すると推察される。

### HIV 感染症に関するインスリン抵抗性: 病態

耐糖能異常のメカニズムとして, インスリン抵抗性とインスリン分泌不全が知られている。

HIV 感染症および ART は, 前者のインスリン抵抗性糖尿病の発症に関与している可能性を指摘されている。HIV 感染者と非 HIV 感染者で HOMA-R で比較した場合に, HIV 感染者でインスリン抵抗性が高く, インスリンの分泌量が増えているとの研究の報告がある<sup>11)</sup>。

Brown ら<sup>8)</sup> の多施設のコホート研究でも, 白人の HIV 感染男性患者は正常男性と比し ART 内服の有無にかかわらず, HOMA-R のオッズが高かったという報告がある。これは, HIV 感染症そのものがインスリン抵抗性の一因となっていることを示している<sup>8)</sup>。

ただし, 日本人における糖尿病のメカニズムは, 欧米人の糖尿病と異なりインスリン抵抗性患者が必ずしもメイン

ではなく, インスリン分泌量の低下が主体となっている患者の割合が多い。実際, インスリン抵抗性の一つの指標となる BMI (Body Mass Index) に関する報告で, 日本人の糖尿病患者は欧米人の糖尿病患者に比し低いことが知られている。具体的には, 一般人口における糖尿病の日本人の大規模臨床試験 JDCS (Japan Diabetes Complications Study), 英国人は UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), 米国人は NHANES (National Health and Nutrition Survey) で BMI (kg/m<sup>2</sup>) は, それぞれ 22.7, 24.1, 28.5 であったと報告されている。よって日本人の糖尿病患者ではこのインスリン抵抗性に関するデータすべてが合致するとは限らない可能性がある<sup>12)</sup>。

近年, 徐々に日本の糖尿病患者の BMI は, 食生活の変化などで上昇傾向にあるとはいえ, 疫学として日本人 HIV 感染者の糖尿病に関する大規模なデータが存在しないのが現状であり, 今後の報告が待たれる。

### インスリン抵抗性: 基礎的なメカニズム

図 1 に示したように, いくつかの経路で糖尿病が発症すると報告がある<sup>3)</sup>。

HIV 感染症では慢性の炎症反応より炎症性サイトカインのインターロイキン-6 (Interleukin-6) や主にマクロファージからの TNF  $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor  $\alpha$ ) の産生が亢進している。IL-6 は, インスリンレセプターを介するインスリ

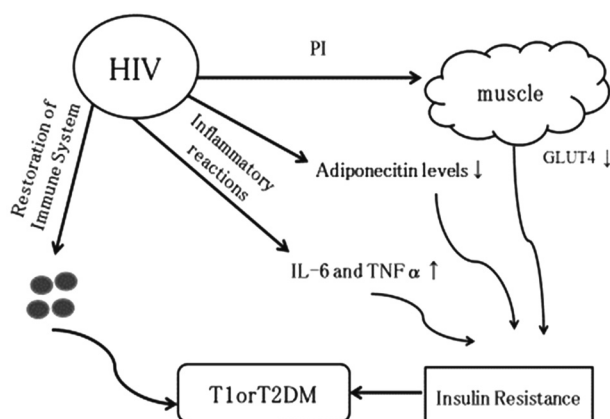


図 1 HIV とインスリン抵抗性  
(Curr Diab Rep. 13 : 419-427, 2013 より改編)

ンシグナルを抑制する<sup>13)</sup>。TNF- $\alpha$  は、骨格筋や脂肪細胞に Glucose transporter type 4 (GLUT4) の発現を低下させる<sup>14)</sup>。

他に、アディポネクチンの低下から引き起こされるインスリン抵抗性のメカニズムがある。アディポネクチンは、脂肪細胞に豊富に発現する代表的なアディポサイトカインの一つであり、正常ヒト血中に 5~20  $\mu\text{g}/\text{mL}$  という高濃度で存在する<sup>15)</sup>。そしてレプチンとは逆に、肥満や内臓脂肪の蓄積により血中のアディポネクチン濃度は低下する。アディポネクチンには、抗動脈硬化作用、抗腫瘍作用がある。また細胞内の AMPK (AMP キナーゼ) および PPAR  $\gamma$  (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor  $\gamma$ ) を活性化し、インスリン感受性を増強することで血糖を降下する作用、脂質代謝異常を改善する働きがある<sup>16)</sup>。よって HIV 感染による低アディポネクチン血症は、インスリン抵抗性の発症を引き起こす可能性がある<sup>17)</sup>。

最近の遺伝子操作アディポネクチン欠損マウスにおける検討から、内臓肥満によるアディポネクチン欠乏により、脂肪組織の CRP や TNF- $\alpha$  の発現が増加することも解明されている。

また抗 HIV 薬の一つであるプロテアーゼ阻害薬 (PI) による薬剤性のインスリン抵抗性があげられる<sup>18)</sup>。その他リポシトロフィーも、上記の IL-6, TNF- $\alpha$ , アディポネクチンなどの分泌異常を伴うので、インスリン抵抗性となるとの指摘もある<sup>19)</sup>。

### インスリン抵抗性に関する最近のトピックス： 悪性腫瘍への関与

$\beta$  細胞機能が保たれているかぎりにおいて、インスリンの血糖降下作用が十分に発揮されない状態では、代償性に高インスリン血症を伴う。また 2 型糖尿病や肥満におけるインスリン抵抗性は、全身のインスリンの作用が一様に低

下した状態ではなく、インスリン抵抗性のない臓器や経路ではインスリン作用の過剰が生じる可能性があると言われている<sup>20)</sup>。

インスリン自体、代謝制御以外にも細胞増殖を刺激する作用をもつ。2 型糖尿病や肥満者では対照に比し癌の発症が多い。これは、インスリン抵抗性の本体である高インスリン血症が細胞の増殖を過剰に刺激することが一因と考えられている<sup>21,22)</sup>。

### インスリン抵抗性以外の糖尿病発症の因子

その他、以下の因子も糖尿病発症に関連しているという報告がある。

#### ・C 型肝炎

C 型慢性肝炎患者では、C 型肝炎ウイルスのコア蛋白が、TNF- $\alpha$  などのサイトカインを介してインスリン抵抗性を増強する機序が考えられている<sup>23)</sup>。

#### ・テストステロン低下

テストステロンの濃度が低下している患者は、糖尿病の有病率が高い<sup>24)</sup>。テストステロンの補充でインスリン抵抗性などの耐糖能障害因子を改善させる可能性を期待されている。

### ART と耐糖能異常について

#### ・プロテアーゼ阻害薬 (PI)

PI には、糖輸送担体である GLUT4 を down regulation する作用もあり、その結果骨格筋や脂肪組織において糖の取り込みが低下し、インスリン抵抗性を増す作用があると言われている。また膵臓の  $\beta$  細胞のアポトーシスも関与している可能性がある。PI を使用した場合、糖尿病の有病率は 7~13% というデータがあるが<sup>4, 25~27)</sup>、その臨床的な影響に関する評価は明確になってはいない<sup>28~32)</sup>。糖尿病の急性発症にも、PI が関与するとされている<sup>29,30)</sup>。

インジナビル (IDV) は、非 HIV 感染者に 4 週間投与し空腹時血糖が有意に上昇したことから、糖尿病との関連性が強いと考えられた<sup>33)</sup>。また IDV は、ART 導入されている HIV 感染者の 10 年間の追跡したコホート追跡研究で、糖尿病と関連 (ハザード比 2.56) があると報告<sup>9)</sup> され、他の PI と比較し糖尿病への関与がやや強いと考えられた<sup>18)</sup>。ただし近年では、IDV 自体は使用頻度が少なくなってきた。

アタザナビル (ATV) は単剤のみではインスリン感受性を低下させなかったという報告がある<sup>27,28)</sup>。しかし ATV とリトナビル (RTV) のブースト量 (100 mg) と併用した場合は、その限りではなくインスリン抵抗性をもたらす可能性があると言われている<sup>34,35)</sup>。

ダルナビル (DRV) は糖尿病の影響は低いとされている

が、ブースト量の RTV との併用については評価が定まっていない。

DRV/r と ATV/r の比較に関しては、未治療 HIV 感染者にテノホビル/エムトリシタピン (TDF/FTC) に DRV/r または ATV/r を服用させ、12 週と 48 週後の代謝への影響を調べた臨床試験では (副次的評価項目として血糖値、インスリン値、HOMA-R) で両群に差を認めていない<sup>36)</sup>。

またリトナビルと内服ステロイドや吸入および点鼻ステロイドの併用は、医原性クッシング症候群となる可能性があり、気づかぬうちに耐糖能異常になっていることがあるため留意が必要である<sup>37~40)</sup>。

・核酸系逆転写酵素阻害薬 (Nucleoside analog reverse transcriptase inhibitor: NRTI)

NRTI のうち、サニルブジン (d4T)、ジダノシン (ddI) の副作用としてのリポハイパートロフィーとリポアトロフィーがインスリン抵抗性に関連しているとの報告がある。

・非核酸系逆転写酵素阻害薬 (Non-nucleoside analog reverse transcriptase inhibitor: NNRTI)

ACTG (AIDS Clinical Trials Group) A5202 のサブ解析である A5224s (Head to head 試験) でエファビレンツ (EFV) は ATV よりも血糖を有意に上昇させるとの結果が出たが、わずか 4 mg/dL の差であった<sup>41)</sup>。

## 糖尿病の検査

検査に関しては、ART 開始前と開始後 3 カ月に糖尿病のスクリーニング検査を行い、空腹時血糖か HbA1c が正常範囲でなければ、3~6 カ月に 1 回採血をすることが推奨されている。血糖が正常であった場合でも 1 年おきに検査を行う<sup>42, 43)</sup>。

診断に際しては一般患者と同様の検査法で、HIV 感染者に特有の検査法はない。空腹時血糖、HbA1c が有用である。HbA1c の評価に関し、平均赤血球容積 (MCV) を増加させるチミジンアナログの服薬下では MCV が大きくなり、その結果過小に評価される可能性があることを念頭におく必要がある。またアバカビル (ABC) の使用は、HbA1c を過小評価する可能性がある<sup>44)</sup>。

EACS (European AIDS Clinical Society) guidelines 8.0 では、異常ヘモグロビン症、赤血球回転亢進、重度の肝機能障害や腎機能障害がある場合には HbA1c は用いないよう記載されている。鉄、ビタミン C および E 補充を受けているまたは高齢 (>70 歳の HbA1c: +0.4%) の場合は偽高値となることも注意すべきとされる。

HbA1c での評価が困難の際は、GA (グリコアルブミン) の測定は参考になると考えられる。HbA1c と同時採血は保険適応にはないので、時期をずらして測定するほうが良

い。ただし、GA はアルブミン値に影響されることや、HbA1c より短期の血糖を反映することに留意する必要がある。

2014 年 DHHS ガイドラインでは、肥満の有無・家族歴・高血圧・脂質異常症・HCV 重複感染の有無・冠動脈疾患の有無・喫煙の有無は、動脈硬化の重要なリスクファクターであり、併わせて評価するべきとしている。また糖尿病と診断された場合、合併症である網膜症・腎症・神経障害の評価が推奨される。

## 治療

・生活習慣の改善

予防の観点からは、すべての HIV 患者に食事療法・規則正しい生活が推奨される。特に耐糖能障害があり BMI の高い患者には減量を勧めることが望ましい。また、ART を含む内服薬すべての把握が必要である。

運動は、骨格筋のインスリン感受性を増強させ、逆に身体運動の低下はインスリン抵抗性を惹起する。急性運動はインスリンと同様に骨格筋への糖の取り込みを急速に増強させる。一方、慢性運動は、長期にわたってインスリン感受性を増強させる。骨格筋は速筋と遅筋に大別され、速筋に比し遅筋のほうが糖代謝に関わる分子の発現量やミトコンドリア量が豊富であり、インスリンによる糖の取り込み量の能力が高い<sup>45, 46)</sup>。

・血糖降下薬

治療方針に関しては、一般糖尿病患者とほぼ同様である。表 3 に血糖降下薬の特徴、表 4 に ART における血糖降下薬への配慮について記した<sup>10)</sup>。

メトホルミンは、糖尿病を発症していないリポジストロフィーのある HIV 感染者においてインスリン抵抗性の改善と動脈硬化を改善したとの報告がある<sup>47)</sup>。また同薬剤は、HDL、LDL を有意に低下はさせなかったが、TG (中性脂肪) の低下や BMI、waist-to-hip 比の改善を示しているとのデータがある<sup>48)</sup>。日本人に比し、BMI が高くインスリン抵抗性が強い糖尿病患者の多い米国糖尿病学会 (ADA) の推奨は、メトホルミンが第一選択薬である。

チアゾリジン系の薬剤には、ピオグリタゾン、ロシグリタゾン (日本未発売) がある。この 2 剤での比較試験で、心血管系イベントでは、ピオグリタゾンはロシグリタゾンより有意にリスクが減らせることが判明した<sup>49)</sup>。チアゾリジン系は近年、骨代謝異常の増悪や膀胱がん (人種により頻度は異なる) のリスクを高めるなどの報告があった<sup>50, 51)</sup>。

近年、DPP-4 阻害剤や GLP-1 受容体作動薬というインクレチン関連薬が登場した。インクレチンである glucagon-like peptide 1 (GLP-1) および glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) は、グルコース恒常性の維持にかかわる

表 3 経口血糖降下薬の特徴

作用機序	
①インスリン分泌促進薬	
SU 薬	インスリン分泌促進
グリニド系	速やかなインスリン分泌促進
DPP-4 阻害薬	血糖依存性インスリン分泌の促進とグルカゴン抑制
②インスリン抵抗性改善薬	
チアゾリジン系	肝臓・骨格筋でのインスリン感受性改善
メトホルミン	肝臓での糖新生抑制, インスリン感受性改善
③インスリン作用非依存薬	
$\alpha$ -GI 薬	小腸での糖質の吸収遅延
SGLT2 阻害薬	腎臓での糖再吸収抑制

ホルモンである。低血糖のリスクが低く、体重増加をひき起こさないので使用しやすい。ただし、一般的な患者と同様に、①高齢者、②軽度腎機能低下、③SU薬の高用量内服、④SU薬ベースで他剤併用、⑤内服追加後の早期に低血糖が出現といったケースでは留意する必要がある。

DPP-4 阻害剤のうち、サキサグリプチンは CYP3A4/5 により代謝されるためリトナビル等の CYP3A4 阻害作用を有する薬剤との相互作用があり、併用の際には減量をする必要がある。またトレラグリプチンやオマリグリプチンといった DPP-4 阻害薬の週 1 回製剤は、内服アドヒアランスの向上につながると予想される。

GLP-1 受容体作動薬は、DPP-4 阻害薬に比し作用が強力である。しかしインスリンの代替とはならないため、単剤で使用する場合、患者がインスリン依存状態にあるか非依存状態にあるかについて評価が必要不可欠である。週 1 回注射製剤のデュラグルチドも登場した。注射薬は痛みを伴うだけにその回数が減らせるという長所がある。

SGLT2 阻害剤が最も新しい経口薬として登場した。HIV 感染症におけるエビデンスはまだ不十分である。腎機能の保たれている HIV 感染者の血糖を改善するために有効であると考えられる。インスリンや SU 薬等のインスリン分泌促進薬と併用する場合には、低血糖に十分留意して用量を減じる。高齢者への投与は、脱水防止について患者への説明も含めて十分に対策を講じる必要がある。また副作用として、尿路・性器感染症の併発に留意が必要である。欧米では、肥満が高度でインスリン抵抗性が強い患者が多い影響か、日本よりも高頻度に処方されている。

2015 年に発表された、SGLT 阻害薬の一つであるエンパグリフロジンを使用した大規模臨床試験 (EMPA-REG OUTCOME 試験) では、心血管複合エンドポイント (心血管死, 心筋梗塞, 脳卒中) を主要エンドポイントとする既応に心血管疾患のある 2 型糖尿病を対象にした試験のなか

で、はじめて主要エンドポイントを有意に減少させ、そのなかでも特に心血管死のハザード比が 0.62 (95% 信頼区間 0.49-0.77) と約 4 割も減少し、インパクトは大きいと考えられた<sup>52)</sup>。

インスリンは、時効型のインスリングルルギンにバイオ後発薬が登場している。

他には、持効型溶解インスリンアナログのインスリンデグルテクと超速効型インスリンアナログのアスパルトを 7 対 3 で配合した製剤が発売された。デグルテクで基礎分泌、アスパルトで食後のインスリン追加分泌を補う機能を合わせた製剤である。本製剤は、溶解型のデグルテクであり、投与前の懸濁が不要である。

### 経口糖尿病薬と ART の注意すべき相互作用

#### ・NRTI とメトホルミン

NRTI は、ミトコンドリアの DNA が複製される DNA ポリメラーゼを阻害する。DNA ポリメラーゼが NRTI によって阻害されると肝臓の TCA 回路や酸化リン酸化からの ATP 産生が抑制され、代わりに乳酸が産生されやすくなり乳酸アシドーシスが引き起こされる可能性が生じてくる。ミトコンドリア毒性の強さは、最近はこの薬剤が選択される頻度が少ない d4T, ddI, ddC などのいわゆる d-drug が強く、他の NRTI の乳酸アシドーシスの頻度は少ないとされる。

メトホルミンは、主に肝臓での乳酸やアミノ酸からの糖新生を抑制することによって血糖降下作用を発揮する。ミトコンドリア内の電子伝達系を抑制する報告もあり乳酸を増加させる傾向にあるが、通常、肝臓で乳酸は代謝され、バランスが保たれている。しかし、その乳酸値のバランスが壊れるような循環不全や肝機能低下、メトホルミンが代謝されないような腎機能障害などが加わると乳酸アシドーシスが発現する可能性が高まる。したがって NRTI とメト

表 4 ART における血糖降下への配慮

種類	一般名	HIV における配慮
ビグアナイド	メトホルミン	DTG により濃度↑
SU 薬	グリベンクラミド グリグラシド グリメピリド	
グリニド系	ナテグリニド ミチグリニド レパグリニド	CYP3A4/CYP2C8** 阻害 (PI) により濃度↑可能性 EFV や ETR* により濃度↑可能性
チアゾリジン系	ピオグリタゾン ロシグリタゾン (日本未発売)	CYP2C8** 阻害 (PI) により濃度↑可能性
Incretins		
GLP1 analoguers	リラグルチド エキセナチド リキシセナチド デュラグルチド (週 1)	
DPP4 inhibitors	シタグリプチン アログリプチン リナグリプチン テネリグリプチン サキサグリプチン  ビルダグリプチン アナグリプチン オマリグリプチン (週 1) トレラグリプチン (週 1)	グリプチンは免疫細胞を標的とするが、CD4 や HIV-RNA には無関連  サキサグリプチンは CYP3A4** (リトナビル等) との相互作用あり。 併用の際に減量を
SGLT2 inhibitors	イブラグリフロジン  ダパグリフロジン ルセオグリフロジン トホグリフロジン カナグリフロジン エンパグリフロジン	UGT*** 酵素を誘導する薬剤 (リトナビル等) を併用の際は、カナグリフロジンの増量を

\*ETR : エトラビルン, \*\*CYP : cytochrome P450, \*\*\*UGT : UDP-glucuronosyltransferase. Clin Infect Dis 60 : 453-462, 2015 より改変。

ホルミンの併用で、本来は稀な発生頻度である乳酸アシドーシスの頻度がやや高まる可能性が出てくると推察される。

・INSTI とメトホルミン

インテグラーゼ阻害薬 (INSTI) のドルテグラビル (DTG) とメトホルミンの併用は、メトホルミンの血中濃度増加の可能性がある。

#### 糖尿病合併 HIV 感染者に対する ART のレジメン変更について

ART のレジメンを変更すべきかの研究結果は一貫していない。

2016 年の米国糖尿病学会は、HIV 感染者に安全かつ効果的な代替薬が利用可能な場合には、問題になる ART を中止し、変更することを検討することも提言した。ART 変更前には、HIV のウイルス学的コントロールについて十

表 5 日本人 2 型糖尿病患者, 日本人一般人口, 英国人 2 型糖尿病患者の冠動脈疾患, 脳卒中の発症率

	冠動脈疾患 (/1,000 人年)	脳卒中 (/1,000 人年)
日本人 2 型糖尿病患者	9.6	7.6
JDCS 9 年次	男性 11.2/女性 7.9	男性 8.5/女性 6.6
日本人一般人口		
久山町研究	男性 3.5/女性 2.8	男性 5.3/女性 3.9
英国人 2 型糖尿病患者		
UKPDS 対照群	17.4	5.0

曾根博仁ら：わが国の糖尿病血管合併症の実態 JDCS の結果より改変。日本内科学会雑誌 98 : 2208-2215, 2009。

分に検討する必要がある。いくつかのケースでは ART を変更しても血糖降下薬が必要であり続ける場合がある<sup>43)</sup>。

ウイルス学的に適切であれば、ラルテグラビル (RAL) などの INSTI は炎症を抑え、糖代謝への影響は少ない可能性があり選択肢にあげられる。抗 HIV 薬である PI や一部の INSTI のブースターとして作用するコピシスタット (COBI) と糖尿病の関連は不明である。

## おわりに

HIV 感染者は非 HIV 感染者より心筋梗塞の頻度が高いため、動脈硬化性疾患の重要なリスクである糖尿病の management は、心血管イベントを減らすためにも積極的に行うべきと考えられる<sup>53,54)</sup>。

日本人 2 型糖尿病を対象とした追跡研究で、1996 年から開始された JDCS (Japan Diabetes Complications Study) は、冠動脈疾患 (狭心症と心筋梗塞) と脳卒中 (脳梗塞と脳出血) の発症率を検討している。7.86 年 (中央値) の追跡期間中の冠動脈疾患と脳血管疾患の発症率 (/1,000 人年) はそれぞれ 9.6, 7.6 であり、それぞれの一般人口の約 3 倍、約 2 倍であった。日本人一般人口では脳卒中の発症率のほうが冠動脈疾患より多いが、2 型糖尿病患者では、逆に冠動脈疾患が多いことが示されており、欧米のパターンに近づいている (表 5)。今後、糖尿病を合併した HIV 感染者が増加する可能性を鑑みると、日本人 HIV 感染者でも冠動脈疾患が増加することが懸念される。また本稿では詳細は割愛したが、糖尿病に伴う細小血管障害にも当然のことながら留意が必要である。

さらに糖尿病は、悪性腫瘍や鬱、骨代謝異常などとの関連も指摘されており、HIV 感染者における糖尿病は、ますます重要な併存疾患・合併症と位置づけられていくと考えられる。2016 年に米国糖尿病学会は、糖尿病診療ガイドラインに個別化ケアを重視する姿勢をみせ、HIV 感染者についても新たに言及し発表した<sup>43)</sup>。ART の発展により、

HIV 患者の予後が改善されたことは事実であるが、それに伴って増加する糖尿病をはじめとする長期合併症について、HIV 診療に携わるすべての者に、より積極的に対応を検討すべきことが求められているといえる。

利益相反：開示すべき利益相反はない。

## 文 献

- 1) Hasse B, Ledergerber B, Furrer H, Battegay M, Hirschel B, Cavassini M, *et al* : Morbidity and aging in HIV-infected persons : the Swiss HIV cohort study. *Clin Infect Dis* 53 : 1130-1139, 2011.
- 2) International Diabetes Federation : *Diabetes Atlas*. 7th ed., 2015.
- 3) Kalra S, Agrawal N : Diabetes and HIV : current understanding and future perspectives. *Curr Diab Rep* 13 : 419-427, 2013.
- 4) 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.
- 5) Calza L, Masetti G, Piergentili B, Trapani F, Cascavilla A, Manfredi R, *et al* : Prevalence of diabetes mellitus, hyperinsulinaemia, and metabolic syndrome among 755 adult patients with HIV-1 infection. *Int J STD AIDS* 22 : 43-45, 2011.
- 6) Salehian B, Bilas J, Bazargan M, Abbasian M : Prevalence and incidence of diabetes in HIV-infected minority patients on protease inhibitors. *J Natl Med Assoc* 97 : 1088-1092, 2005.
- 7) Carr A, Cooper DA : Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet* 356 : 1423-1430, 2000.

- 8) Brown TT, Cole SR, Li X, Kingsley LA, Palella FJ, Riddler SA, *et al* : Antiretroviral therapy and the prevalence and incidence of diabetes mellitus in the multicenter AIDS cohort study. *Arch Intern Med* 165 : 1179-1184, 2005.
- 9) Capeau J, Bouteloup V, Katlama C, Bastard J-P, Guiyedi V, Salmon-Ceron D, *et al* : Ten-year diabetes incidence in 1046 HIV-infected patients started on a combination antiretroviral treatment. *AIDS* 26 : 303-314, 2012.
- 10) Monroe AK, Glesby MJ, Brown TT : Diagnosing and managing diabetes in HIV-infected patients : current concepts. *Clin Infect Dis* 60 : 453-462, 2015.
- 11) Hadigan C, Corcoran C, Stanley T, Piecuch S, Klibanski A, Grinspoon S : Fasting hyperinsulinemia in human immunodeficiency virus-infected men : relationship to body composition, gonadal function, and protease inhibitor use. *J Clin Endocrinol Metab* 85 : 35-41, 2000.
- 12) 曾根博仁, 赤沼安夫, 山田信博 : わが国の糖尿病血管合併症の実態, Japan Diabetes Complication Study (JDACS) の結果より日本内科学会雑誌 98 : 2208-2215, 2009.
- 13) 南留美 : HIV 感染症/AIDS と脂質異常症. HIV 感染症と AIDS の治療 2 : 41-48, 2011.
- 14) Brown TT, Tassiopoulos K, Bosch RJ, Shikuma C, McComsey GA : Association between systemic inflammation and incident diabetes in HIV-infected patients after initiation of antiretroviral therapy. *Diab Care* 33 : 2244-2249, 2010.
- 15) Matsuzawa Y, Funahashi T, Nakamura T : Molecular mechanism of metabolic syndrome X : contribution of adipocytokines. Adipocyte-derived bioactive substances. *Ann N Y Acad Sci* 892 : 146-154, 1999.
- 16) Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K : Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest* 116 : 1784-1792, 2006.
- 17) Yamauchi T, Kadowaki T : Adiponectin receptor as a key player in healthy longevity and obesity-related diseases. *Cell Metab* 17 : 185-196, 2013.
- 18) Zhang B, MacNaul K, Szalkowski D, Li Z, Berger J, Moller DE : Inhibition of adipocyte differentiation by HIV protease inhibitors. *J Clin Endocrinol Metab* 84 : 4274-4277, 1999.
- 19) Kosmiski L, Kuritzkes D, Lichtenstein K, Eckel R : Adipocyte-derived hormone levels in HIV lipodystrophy. *Antivir Ther* 8 : 9-15, 2003.
- 20) Samuel VT, Shulman GI : Mechanisms for insulin resistance : common threads and missing links. *Cell* 148 : 852-871, 2012.
- 21) Kasuga M, Ueki K, Tajima N, Noda M, Ohashi K, Noto H, *et al* : Report of the Japan Diabetes Society/Japanese Cancer Association Joint Committee on Diabetes and Cancer. *Cancer Sci* 104 : 965-976, 2013.
- 22) 春日雅人, 植木浩二郎, 田嶋尚子, 野田光彦, 大橋健, 能登洋ら : 糖尿病と癌に関する委員会報告. *糖尿病* 56 : 374-390, 2013.
- 23) Mehta SH, Moore RD, Thomas DL, Chaisson RE, Sulkowski MS : The effect of HAART and HCV infection on the development of hyperglycemia among HIV-infected persons. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr* 33 : 577-584, 2003.
- 24) Monroe AK, Dobs AS, Xu X, Palella FJ, Kingsley LA, Witt MD, *et al* : Sex hormones, insulin resistance, and diabetes mellitus among men with or at risk for HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 58 : 173-180, 2011.
- 25) Gelato MC : Insulin and carbohydrate dysregulation. *Clin Infect Dis* 36 : S91-S95, 2003.
- 26) Eastone JA, Decker CF : New-onset diabetes mellitus associated with use of protease inhibitor. *Ann Intern Med* 127 : 948, 1997.
- 27) Nolan D, Reiss P, Mallal S : Adverse effects of antiretroviral therapy for HIV infection : a review of selected topics. *Expert Opin Drug Saf* 4 : 201-218, 2005.
- 28) Hruz PW : Molecular mechanisms for insulin resistance in treated HIV-infection. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 25 : 459-468, 2011.
- 29) Woerle HJ, Mariuz PR, Meyer C, Reichman RC, Popa EM, Dostou JM, *et al* : Mechanisms for the deterioration in glucose tolerance associated with HIV protease inhibitor regimens. *Diabetes* 52 : 918-925, 2003.
- 30) Lee GA, Rao MN, Grunfeld C : The effects of HIV protease inhibitors on carbohydrate and lipid metabolism. *Curr Infect Dis Rep* 6 : 471-482, 2004.
- 31) Woerle HJ, Mariuz PR, Meyer C, Reichman RC, Popa EM, Dostou JM, *et al* : Mechanisms for the deterioration in glucose tolerance associated with HIV protease inhibitor regimens. *Diabetes* 52 : 918-925, 2003.
- 32) Rudich A, Ben-Romano R, Etzion S, Bashan N : Cellular mechanisms of insulin resistance, lipodystrophy and atherosclerosis induced by HIV protease inhibitors. *Acta Physiol Scand* 183 : 75-88, 2005.
- 33) Schwarz J-M, Lee GA, Park S, Noor MA, Lee J, Wen M, *et al* : Indinavir increases glucose production in healthy HIV-negative men. *AIDS* 18 : 1852-1854, 2004.
- 34) Noor MA, Parker RA, O'Mara E, Grasela DM, Currie A,



- Hodder SL, *et al* : The effects of HIV protease inhibitors atazanavir and lopinavir/ritonavir on insulin sensitivity in HIV-seronegative healthy adults. *AIDS* 18 : 2137–2144, 2004.
- 35) Noor MA, Flint OP, Maa J-F, Parker RA : Effects of atazanavir/ritonavir and lopinavir/ritonavir on glucose uptake and insulin sensitivity : demonstrable differences in vitro and clinically. *AIDS* 20 : 1813–1821, 2006.
- 36) Aberg JA, Tebas P, Overton ET, Gupta SK, Sax PE, Landay A, *et al* : Metabolic effects of darunavir/ritonavir versus atazanavir/ritonavir in treatment-naive, HIV type 1-infected subjects over 48 weeks. *AIDS Res Hum Retroviruses* 28 : 1184–1195, 2012.
- 37) Song Y, Schroeder JR, Bush LM : Iatrogenic cushing syndrome and secondary adrenal insufficiency related to concomitant triamcinolone and ritonavir administration : a case report and review. *J Int Assoc Provid AIDS Care* 13 : 511–514, 2013.
- 38) Szeffler SJ : Pharmacokinetics of intranasal corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 108 : S26–S31, 2001.
- 39) Epperla N, McKiernan F : Iatrogenic cushing syndrome and adrenal insufficiency during concomitant therapy with ritonavir and fluticasone. *Springerplus* 4 : 455, 2015.
- 40) Patel D, Ratner P, Clements D, Wu W, Faris M, Philpot E : Lack of effect on adult and adolescent hypothalamic-pituitary-adrenal axis function with use of fluticasone furoate nasal spray. *Ann Allergy Asthma Immunol* 100 : 490–496, 2008.
- 41) Erlandson KM, Kitch D, Tierney C, Sax PE, Daar ES, Melbourne KM, *et al* : Impact of randomized antiretroviral therapy initiation on glucose metabolism. *AIDS* 28 : 1451–1461, 2014.
- 42) Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents : Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Table 3. (Accessed April, 2016)
- 43) American Diabetes Association : 1. Strategies for improving care. *Diab Care* 39 : S6–S12, 2016.
- 44) Kim PS, Woods C, Georgoff P, Crum D, Rosenberg A, Smith M, *et al* : A1C underestimates glycemia in HIV infection. *Diab Care* 32 : 1591–1593, 2009.
- 45) Röckl KSC, Witczak CA, Goodyear LJ : Signaling mechanisms in skeletal muscle : acute responses and chronic adaptations to exercise. *IUBMB Life* 60 : 145–153, 2008.
- 46) Maarbjerg SJ, Sylow L, Richter EA : Current understanding of increased insulin sensitivity after exercise-emerging candidates. *Acta Physiol (Oxf)* 202 : 323–335, 2011.
- 47) Fitch K, Abbara S, Lee H, Stavrou E, Sacks R, Michel T, *et al* : Effects of lifestyle modification and metformin on atherosclerotic indices among HIV-infected patients with the metabolic syndrome. *AIDS* 26 : 587–597, 2012.
- 48) Sheth SH, Larson RJ : The efficacy and safety of insulin-sensitizing drugs in HIV-associated lipodystrophy syndrome : a meta-analysis of randomized trials. *BMC Infect Dis* 10 : 183, 2010.
- 49) Winkelmayer WC, Setoguchi S, Levin R, Solomon DH : Comparison of cardiovascular outcomes in elderly patients with diabetes who initiated rosiglitazone vs pioglitazone therapy. *Arch Intern Med* 168 : 2368–2375, 2008.
- 50) Scherthner G, Currie CJ, Scherthner G-H : Do we still need pioglitazone for the treatment of type 2 diabetes ? A risk-benefit critique in 2013. *Diab Care* 36 : S155–S161, 2013.
- 51) Lewis JD, Ferrara A, Peng T, Hedderson M, Bilker WB, Quesenberry CP, *et al* : Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study. *Diab Care* 34 : 916–922, 2011.
- 52) Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, *et al* : Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 373 : 2117–2128, 2015.
- 53) Triant VA, Lee H, Hadigan C, Grinspoon SK : Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. *J Clin Endocrinol Metab* 92 : 2506–2512, 2007.
- 54) Leong A, Berkowitz SA, Triant VA, Porneala B, He W, Atlas SJ, *et al* : Hypoglycemia in diabetes mellitus as a coronary artery disease risk factor in patients at elevated vascular risk. *J Clin Endocrinol Metab* 101 : 659–668, 2016.