

症例報告

HIV 感染超低体重出生児に対して
抗レトロウイルス療法 (ART) を行った 1 症例登 佳寿子¹⁾, 土肥麻貴子¹⁾, 藤井 尚子¹⁾, 土井 朝子²⁾, 室井 延之¹⁾, 橋田 亨¹⁾¹⁾ 神戸市立医療センター中央市民病院 薬剤部, ²⁾ 同 感染症内科

背景: HIV 感染新生児に対する抗レトロウイルス療法 (ART) に関しては, 本邦のデータに基づく推奨レジメンはない。

症例: 当院で未治療の HIV 感染妊婦から出生した HIV 感染超低体重出生児に対して行った。対象児は出生時 RNA > 10,000,000 コピー, CD4 : 673/μL で ART を開始した。途中貧血がみられ ART レジメンの変更および鉄剤・エリスロポエチン製剤の投与を行い, ウイルス量・CD4 は順調に改善した。トキソプラズマ感染症は, スルファジアジン・ピリメサミン・ロイコボリンで治療した。途中好中球減少に対して投与量の調整, 薬剤変更, G-CSF 投与を行い治療は完遂できた。

考察: HIV 感染症の新生児への治療においては投与量調整, 副作用のモニタリングを行うことが安全に継続するために重要であると考える。

キーワード: HIV 感染症, トキソプラズマ感染症, ART, 新生児

日本エイズ学会誌 22 : 106-110, 2020

はじめに

1 歳未満の HIV 感染児では病期進行のリスクが高く, 検査値から病期進行のリスクを明確に予測できないことから, ただちに ART を開始することが推奨されている¹⁾。本邦での母子感染例はきわめて少なく, 2000~2016 年までで国内で分娩した母子感染例は 8 例のみである²⁾。新生児に対する ART に関しては, 本邦のデータに基づく推奨レジメンはなく, 厚生労働省の抗 HIV 治療ガイドラインはアメリカの DHHS ガイドラインを参考に推奨レジメンが記載されている³⁾。今回, 当院で未治療の HIV 感染妊婦から出生した HIV 感染超低体重出生児に対して ART とトキソプラズマ感染症合併に対する治療, 副作用のマネジメントを行った症例について報告する。

症 例

患者: 在胎 31 週 3 日女児。出生時体重 1,246 g。

母体: 妊娠 30 週 20 代外国籍女性。20XX 年 X 月に来日した。母国で妊婦検診を受けていたが HIV 感染症のスクリーニングは未実施であった。来日後, 近医産婦人科受診時の HIV スクリーニング検査にて陽性が判明した際に頭痛を訴えており, 早急に当院受診を勧められたが受診せず, 5 日後に自宅で意識障害を発症し当院へ救急搬送された。来院時 HIV-RNA 量 12,000 コピー/mL, CD4 数 18 個/μL で

HIV 感染症と診断された。母子ともに危険な状態であり, 母子感染予防のため AZT 注を投与しながら緊急帝王切開を行った。同時に他の合併症のスクリーニング検査を行い, トキソプラズマ抗体 IgG : 272.0 IU/mL, トキソプラズマ抗体 IgM : 3.1 S/CO で入院時の CT で頭蓋内に腫瘍性病変があり, トキソプラズマ脳炎と診断され緊急ドレナージ術を施行した。また, 脳脊髄液のトキソプラズマ PCR 陽性であった。

患者の臨床経過: 出生時所見は出生直後 HIV-RNA 量 > 10,000,000 コピー/mL, CD4 数 673 個/μL で母子感染が判明した。DHHS ガイドラインの新生児に対する推奨レジメンを参考に, AZT 2 mg/kg/12 h + 3TC 2 mg/kg/12 h + NVP 6 mg/kg/12 h で治療を開始した³⁾。AZT はエイズ治療薬研究班からシロップ製剤の提供を受け, 3TC・NVP は錠剤を粉砕することで対応した。また, 出生直後のトキソプラズマ抗体 IgM : 3.6 S/CO であり, 児の先天性トキソプラズマ症に対する治療を行った。児のトキソプラズマ PCR を確認するための髄液検査も小児科と検討したが, 血液, 胎盤を含め PCR は提出しなかった。トキソプラズマ感染に対しては, 米国の日和見感染症治療のガイドライン⁴⁾を参考に, 出生 1 週間後からスルファジアジン (SD) 50 mg/kg/12 h + ピリメサミン (PM) 2 mg/kg/24 h, +ロイコボリン (LV) 5 mg/回を週 3 回で治療を開始し, day 3 から PM は 1 mg/kg/24 h へ減量した。2 週後のトキソプラズマ抗体 IgM は 2.8 S/CO であった。

また, 新生児黄疸に対して出生 2, 3, 7 日後に光線療法を行った。

著者連絡先: 登 佳寿子 (〒650-0047 神戸市中央区港島南町 2-1-1 神戸市立医療センター中央市民病院薬剤部)

2019 年 5 月 20 日受付; 2020 年 2 月 4 日受理

内服薬の服用方法はミルク嫌いとなることを避けるためミルクと混ぜないように指導したが、ミルクと混ぜなければ飲ませられないといわれたため、哺乳瓶で少量のミルクと抗 HIV 薬を混ぜて飲ませた後、哺乳瓶に付着している抗 HIV 薬を服用してもらうため、再度ミルクを入れて飲ませた。

ART 開始後の HIV-RNA 量・CD4 数の推移を図 1 に示す。出生 2 週後に Hb 10.1 g/dL と低下がみられた。Hb 値の推移および貧血に対して行った薬物療法について図 2 に示す。AZT による貧血の可能性を考慮したが、新生児に使用できる ART は限られており、ART の変更は行わず、未熟児貧血に対して溶性ピロリン酸第二鉄 1 mL/kg とエポエチンベータ 200 単位/kg を週 2 回の投与を開始し、AZT を 3 mg/kg/12h へ増量した。しかし、その後も Hb は低下を認め、5 週後に Hb 7.8 g/dL まで低下したため、エポエチン

ベータ 400 単位 /kg を週 2 回へ増量した。6 週後に Hb 8.2 g/dL とやや改善傾向となったため、AZT を 12 mg/kg/12h へ増量した。その後も徐々に Hb は改善傾向を認め、10 週後には 9.6 g/dL まで改善したため、3TC を 4 mg/kg/12h へ増量した。また、エポエチンベータは中止し、溶性ピロリン酸第二鉄のみ継続した。8 週後の HIV-RNA 量は 2,500 コピー/mL まで減少し、CD4 数は 1,453 個 / μ L まで改善傾向がみられた。10 週後に体重は 3 kg を超え、重篤な副作用もみられなかったため退院となり、その後は 2 週間ごとに外来で経過観察を行った。NVP の投与量は DHHS ガイドライン³⁾では 4 週後から 200 mg/m²/12h の記載もあるが、今回は体表面積当たりの投与量ではなく簡便に計算が可能である体重による投与量の調節を選択し、投与量の変更は行わなかった。また、抗 HIV 薬の薬物動態は個人差が大きく、PK-PD 理論も確立していないことから、現時点におい

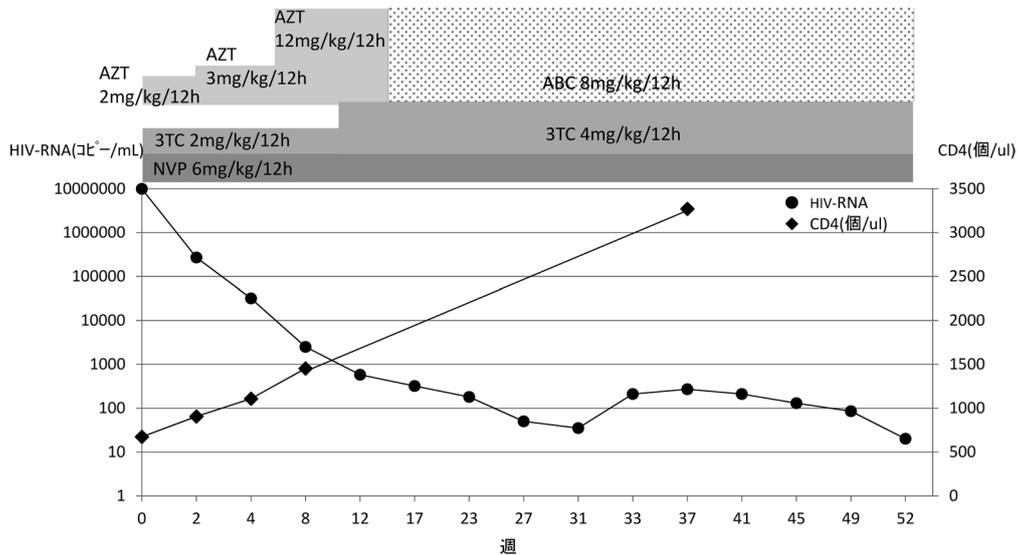


図 1 ART レジメンの変遷と HIV-RNA 量・CD4 数の推移

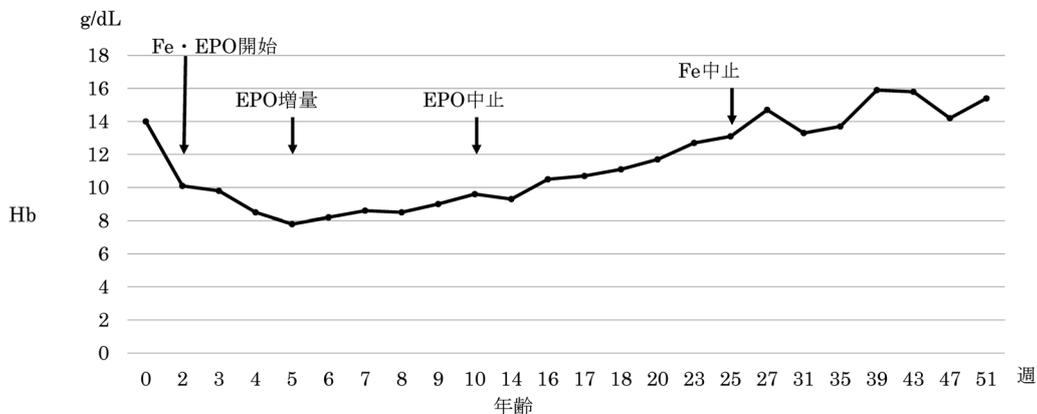


図 2 ART レジメンの変遷と Hb の推移

ては薬剤ごとに目標濃度が定められているトラフ値を測定し、評価することが推奨されている⁵⁾。今回は NVP のみ血中濃度測定が可能な薬剤であり、入院中 2, 3, 5, 7 週後および外来で 14 週後にトラフ値の血中濃度を測定した。血中濃度の推移を図 3 に示す。

14 週後に Hb 9.3g/dL と再度低下傾向を認めた。出生後 3 カ月を経過しており、DHHS ガイドラインを参考に、AZT を中止して ABC 8mg/kg/12h へ変更した。今回はスクリーニングを行わずに ABC を使用したが、DHHS ガイドラインでは HLA-B5701 のスクリーニングを行い、陰性を確認してから使用することが望ましいとされている。その後順調に Hb は増加傾向を認め、25 週後には Hb 13.1g/dL まで改善したため溶性ピロリン酸第二鉄を中止した。

31 週後には HIV-RNA 量 35 コピー/mL まで順調に減少

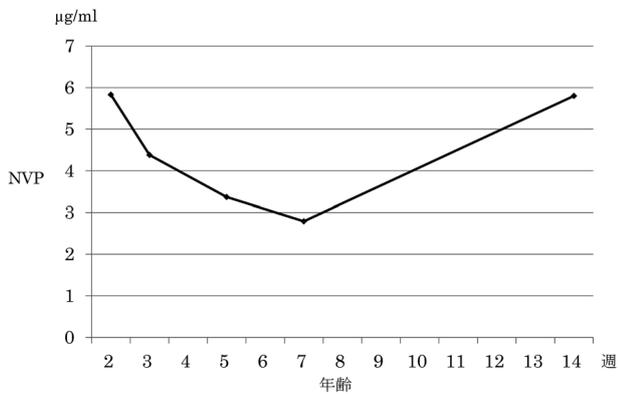


図 3 NVP の血中濃度の推移

傾向にあったが、37 週後に HIV-RNA 量 270 コピー/mL まで増加がみられた。ART の変更も考慮したが、乳児に使用できる抗 HIV 薬の種類には限りがあり変更は行わなかった。アドヒアランスの確認を行い、抗 HIV 薬を混ぜたミルクを飲んだ後にとどき嘔吐することがあるとの情報を得たため、抗 HIV 薬の 1 回量の半量を嘔吐した場合に週 1 回だけ追加内服させるよう指導した。その後再度 HIV-RNA 量は減少傾向となり、52 週後に 20 コピー/mL まで低下した。

また、経過中にトキソプラズマ感染症治療薬であるピリメサミンによると思われる薬剤性の好中球減少がみられた。好中球数の経過を図 4 に示す。出生時より好中球数 438 個/µL と低く、4 週後に好中球数 294 個/µL まで減少がみられ、フィルグラスチム 200µg/m² を 3 日間投与した。以後フィルグラスチムの投与量はすべて 200µg/m² とした。5 週後に好中球数 986 個/µL まで改善したが、低値のため LV 10mg/kg を週 3 回へ増量した。7 週後には好中球数 47 個/µL まで低下したものの 9 週後に好中球数 608 個/µL まで改善したが、低値のため PM 1mg/kg を週 3 回へ減量した。10 週後は好中球数 344 個/µL まで再度低下し、14 週後には好中球数 720 個/µL であったため再度フィルグラスチムを投与した。15 週後にもフィルグラスチムを投与し、米国での SD の代替レジメン²⁾ を参考に SD をクリンダマイシン (CLDM) 7.5mg/kg/6h へ変更した。17 週後に好中球数 819 個/µL まで改善したが、20 週後に好中球数 456 個/µL まで再度低下しフィルグラスチムを投与した。25 週後には好中球数 1,054 個/µL、その後も好中球数は増減を繰り返し、

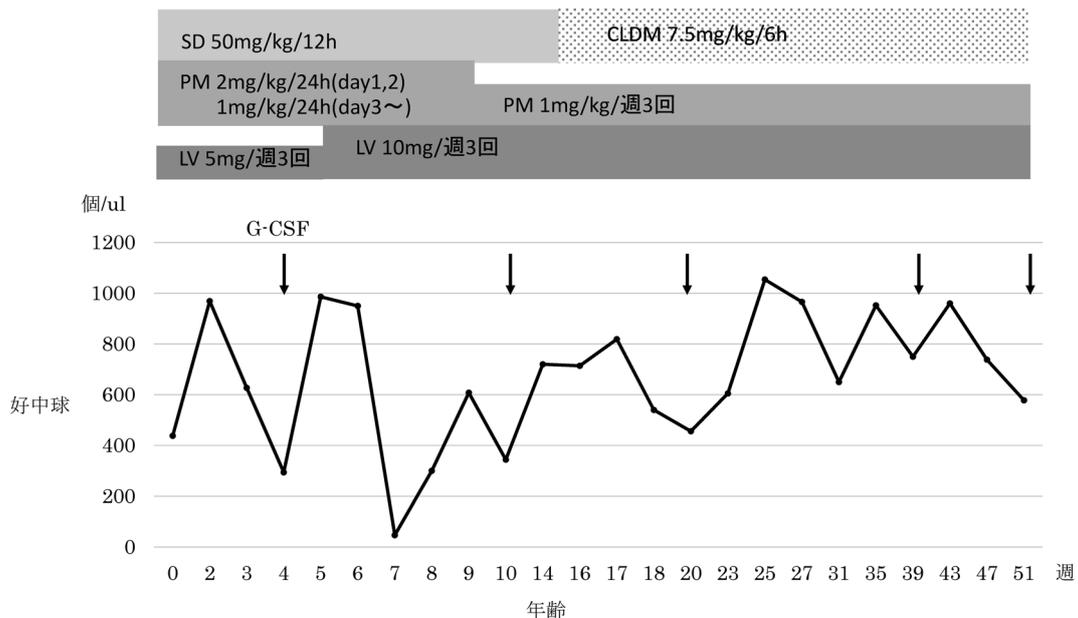


図 4 トキソプラズマ治療薬の変遷と好中球の推移

39 週後, 47 週後にもフィルグラスチムを投与した。54 週後には 1 年間のトキソプラズマ感染症への治療を完了し, 55 週後の好中球数は 1,541 個/ μL と著明に改善した。

考 察

在胎 32 週未満の児へ ART を行った症例報告はほとんどなく, DHHS ガイドラインを参考に新生児へのレジメンを参考に AZT, 3TC, NVP での ART を開始した³⁾。AZT は貧血に注意が必要であるが, 新生児に使用できる抗 HIV 薬の種類は限られており, 使用に際しては鉄剤やエリスロポエチン製剤の併用を行いながら Hb 値のモニタリングが不可欠である。本症例は ABC への変更により貧血の改善がみられ, 特に有害事象もなかったことから乳幼児に安全に投与できる可能性が示唆された。ただし, 本症例では行わなかったが, DHHS ガイドラインでは HLA-B5701 のスクリーニングを行い, 陰性を確認してから使用することが推奨されている。3TC は 32 週未満での投与量の指標はないが, 本症例ではほぼ 32 週であったため投与可能と判断した。体重あたりで投与量の変更を行うことで, 新生児・乳幼児においても重大な副作用はみられず安全に使用できると考える。NVP は 34 週未満での治療のための投与量の指標はないが, 32 週以上で予防投与量の指標があり, 本症例もほぼ 32 週であったため, 使用は可能と判断した。NVP は主に CYP2B6 と CYP3A4 で代謝されるが, 新生児ではこれらの酵素活性が低い⁶⁾ ため NVP のクリアランスが低下し, 血中濃度が上昇する可能性がある。本症例では入院中の NVP のトラフ濃度は DHHS ガイドラインおよび抗 HIV 薬血中濃度測定マニュアル⁴⁾ で推奨されている目標トラフ濃度の 3 $\mu\text{g}/\text{dL}$ をおおむね維持できていたため, 体表面積当たりの投与量ではなく体重当たりの投与量の調整で治療を行うことが可能であると考えられる。また, 肝障害の副作用が懸念されたが, 本症例では大きな問題とはならなかった。これらのことから, NVP はトラフの血中濃度を測定し, ABC は HLA-B5701 のスクリーニングを行い, AZT と 3TC も含めて副作用のモニタリングを行うことで, 今後の新生児・乳幼児への ART レジメンの選択肢の 1 つになり得る可能性が示唆されたと考えられる。

一方で, 外来での経過観察中に HIV-RNA 量の微増がみられており, 外来での NVP の血中濃度測定が困難であったため今回は確認ができなかったが, NVP の投与量が少なかった可能性も考慮されるため, HIV-RNA の上昇が見られた場合には血中濃度を確認するのが望ましいと考える。

トキソプラズマ感染症の治療は, 米国のガイドラインの推奨レジメンを参考にを行ったが, 早期に好中球減少がみられた。G-CSF の投与や LV の増量では効果が乏しく, 予定より早く PM を減量し, SD を CLDM へ変更することで好

中球は増減を繰り返したものの, その他の有害事象はみられず治療を継続できたため, 好中球をモニタリングしながら薬剤の変更や投与量の減量を行うことで治療を完遂することができた。一方で症例児の成長に伴う味覚の発達により服薬を嫌がるようになりアドヒアランス確保の難しさを経験した。トキソプラズマ感染症治療薬や, HIV 感染低体重出生児への抗 HIV 薬は選択肢に限りがあり, 薬剤変更や投与量の調整に加え, アドヒアランスの確保も重要である。

妊婦における HIV スクリーニング検査の標準化により, 未受診妊婦や初期スクリーニング検査後の感染例を除き, ほぼ妊娠初期に HIV 感染の有無が診断されており, 推奨する母子感染予防策をすべて施行し得た例において, 日本国内で 2000 年以降に母子感染症例は発生していない²⁾。しかし, 未受診妊婦や初期スクリーニング検査後の感染例の報告があり, 今後も母子感染による HIV 感染児が出生する可能性があり, 今回の症例が治療の一助となると考える。

利益相反: 本研究において利益相反に相当する事項はない。

文 献

- 1) 白坂琢磨:「HIV 感染症及びその合併症の課題を克服する研究」班:抗 HIV 治療ガイドライン 2018 年 3 月, p.128, 2018.
- 2) 喜多恒和;平成 29 年度厚生労働科学研究費補助金エイズ研究対策事業「HIV 感染妊娠に関する全国疫学調査と診療ガイドラインの策定ならびに診療体制の確立」班:平成 29 年度 HIV 母子感染全国調査研究報告書, p.23-24, p.37, 2018.
- 3) A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC): Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Developed by the HHS panel on antiretroviral therapy and medical management of children living with HIV, N-2, N-17, N-43, N-66, 2017. (accessed April 27, 2017)
- 4) Recommendations from the National Institutes of Health, Centers for Disease Control and Prevention, the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, the American Academy of Pediatrics: Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Exposed and HIV-Infected Children, pZ-1. (accessed November 6, 2013)
- 5) 杉浦互;厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業「国内で流行する HIV とその薬剤耐性株の動向把

握に関する研究」班：抗 HIV 薬血中濃度測定マニュアル 第 2 版, p 6, 2015.

- 6) Cotton MF, Holgate S, Nelson A, Rabie H, Wedderburn C, Mirochnick M : The last and first frontier emerging chal-

lenges for HIV treatment and prevention in the first week of life with emphasis on premature and low birth weight infants. *J Intern AIDS Soc* 18 (Suppl 6) : 20271, 2015.

A Case of Very-Low-Birth-Weight HIV-Infected Neonate Given Antiretroviral Therapy

Kazuko NOBORI¹⁾, Makiko TOHI¹⁾, Naoko FUJII¹⁾, Asako DOI²⁾,
Nobuyuki MUROI¹⁾ and Toru HASHIDA¹⁾

¹⁾ Department of Pharmacy, and ²⁾ Department of Infection, Kobe City Medical Center General Hospital

Background : Anti-retroviral therapy (ART) regimen has not been established for HIV-infected neonates in Japan.

Case : We treated a HIV-infected very-low-birth-weight neonate who was born from a HIV-infected untreated pregnant woman with ART. When the case was born, RNA was over 1,000,000 copies and CD4 was 673 counts/ μ L, the case has be given ART. In the process of ART, we changed ART regimen and administered iron and EPO preparation, then RNA and CD4 improved smoothly. A toxoplasma infection was treated in sulfadiazine, pyrimethamine, and folic acid. We could accomplish the treatment by dose adjustments, change of medication and administration of G-CSF prescription for neutrophil decrease.

Consideration : Our experience suggest that monitoring of side effects and dose adjustments are important to treat safely for HIV-infected neonates.

Key words : HIV infection, toxoplasma infection, ART, neonate