

I. 基礎的事項

子宮筋腫疫学

Epidemiology in uterine leiomyoma

熊谷晴介 杉山 徹

Key words : 子宮筋腫, 疫学, 発生頻度, 年齢分布

はじめに

子宮筋腫は性成熟期女性に高頻度に発生する良性腫瘍である。平滑筋細胞を主な構成成分とし、性ステロイド依存性に発生し、30-40歳代女性に最も高頻度に認められる。産婦人科医にとっては日常的に遭遇する疾患であるが、その発生機序や病態に関しては依然不明な点も多い。更に子宮筋腫は、発生部位や大きさなどにより症状の発現が様々であり、無症候性に経過することも多く、検診や妊娠などを契機に発見されることもまれではない。このため、子宮筋腫の発生頻度や年齢分布などの疫学的部分に関して正確な実態を把握することは困難である。実際、過去の報告をみても罹患率など幾つかの項目でかなりの幅が認められている。

上記を踏まえて、本稿では子宮筋腫の疫学に関してこれまでの報告を総括し概説する。

1. 病 因

子宮筋腫の発生・増殖機序には、性ステロイド、遺伝子異常、増殖因子や細胞周期調節因子異常など様々な因子が関与している。いまだ不明な点も多いが、これらの中でも性ステロイドの関与は大きい。子宮筋腫は通常初経前にはほとんど認められず、性成熟期に増大し、更に閉経後には縮小することより、疫学的観点からも

発生・増殖には性ステロイドが深く関与していることがうかがえる。更に、種々の研究で筋腫の増殖にはエストロゲンのみならずプロゲステロンも重要な役割を果たしていることも証明されている¹⁾。また、ピル服用者や多産者に子宮筋腫の発現率が低いと報告されており^{2,3)}、正常月経周期の繰り返しが筋腫の増殖に何らかの影響を及ぼしていることが示唆されている。子宮筋腫の多くは多発性であるが、それぞれのクローナリティは異なることが証明されており、同一子宮内においても筋腫はそれぞれ異なった細胞を起源としてモノクローナルに増殖し筋腫結節を形成すると考えられている⁴⁾。また、子宮筋腫の約30-50%に染色体異常が認められ、第7染色体の一部欠損、第6染色体短腕異常、第12染色体の一部の第14染色体への転座などが高頻度に認められる⁵⁾。しかし、これらの多くは二次的な変化と推察され、筋腫の発生に関する直接的な関与については否定的である。

2. 発生頻度

子宮筋腫は、婦人科腫瘍の中で最も発生頻度が高い。無症候性のものも少なくないため、正確な頻度を把握することは困難であるが、米国のNurses' Health Studyによる約30万人を対象とした検討では、女性1,000人当たり年間12.8例の子宮筋腫が発見されている⁶⁾。剖検例での

Seisuke Kumagai, Toru Sugiyama: Department of Obstetrics and Gynecology, Iwate Medical University School of Medicine 岩手医科大学 産婦人科

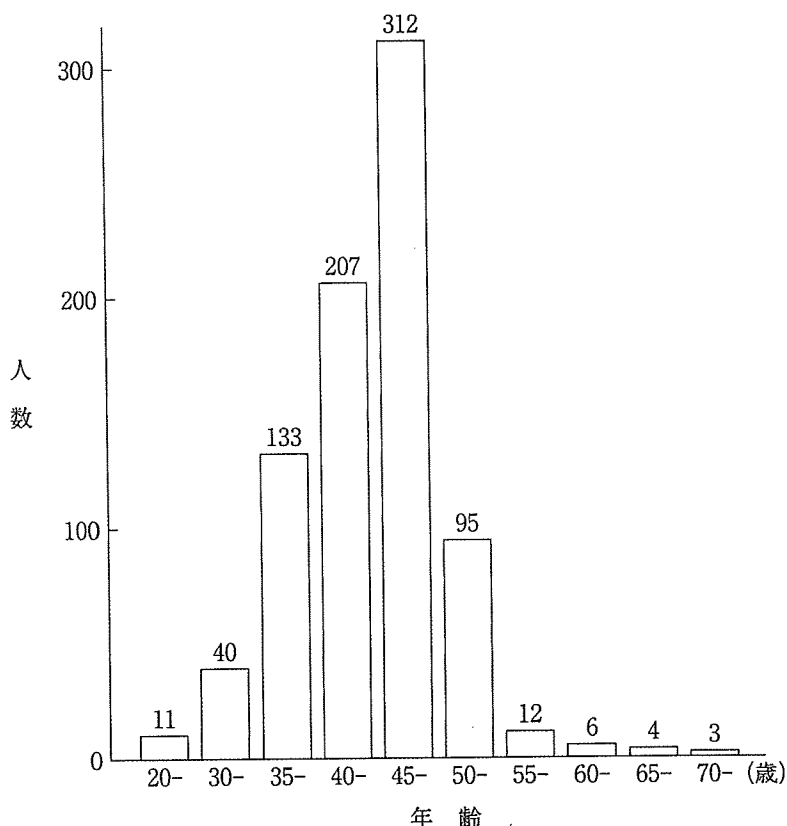


図1 子宮筋腫患者(開腹時)の年齢別頻度(823例)(文献¹⁰⁾より引用)

複数の報告では、20-80歳の婦人を対象とした報告で14.7-17%、35歳未満で2.4%、35歳以上で5-27.9%に筋腫が発見されている。摘出子宮から病理組織学的に筋腫の有無の検索を行った検討では、77%に子宮筋腫を認め、そのうち84%が多発性であったと報告されている⁷⁾。また、小田らは20,951例を対象に子宮がん検診の際に経膈超音波を用いて子宮筋腫の有病率についての検討を行い、その結果2,371例(11.3%)に子宮筋腫を認めたと報告した⁸⁾。これらを含めた筋腫の発生頻度に関する報告では、約10-80%と広い幅がみられるが、平均的には30%前後と推定される。その他の特徴としては、分娩回数が多いほど筋腫の発生率が低く、またピル服用者や喫煙者でも発生率が低いとされている^{2,3)}。また、黒人女性に筋腫の発生率が高く、更にその年齢的ピークがより若年である傾向が示されている。

3. 年齢分布

子宮筋腫は通常初経前にはほとんど認められず、また閉経後に増大することはない。これまでの最年少の子宮筋腫としては13歳が報告されている⁹⁾。月経発来後年齢とともに増加し、40歳代にピークに達して、その後減少する。前述の小田らの検討では、子宮筋腫の年齢別の有病率は、29歳以下；2.1%、30-34歳；4.6%、35-39歳；8.3%、40-44歳；16.5%、45-49歳；21.1%、50-54歳；16.8%、55-59歳；7.3%、60-64歳；4.5%、65-69歳；3.6%、70歳以上；2.0%であり、45-49歳に最も多く認められた。更に全子宮筋腫症例のうち73.3%が40-54歳に集中していたと報告している⁸⁾。図1に堀内らが報告した、婦人科疾患で開腹して組織学的に子宮筋腫と確認した823例の年齢別分布を示す¹⁰⁾。45-50歳が最も高頻度に子宮筋腫の手術を受けており、他の報告でも40歳代がピークになっている。これらをまとめると、平

均的には30歳以上の女性の約20-30%, 40歳以上の約40%に子宮筋腫が存在していると考えるのが一般的である^{11,12)}。

おわりに

子宮筋腫の主症状は月経困難症や過多月経に代表されるが、発生部位やサイズや年齢、更には個人差などにより、その症状や程度は多岐にわたる。良性疾患ではあるが、時として周囲臓器への圧迫などにより重篤な症状を呈すること

もあり、患者のライフスタイルに大きく影響することもまれではない。月経困難症による労働損失額は年間約3,800億円にも達するとの報告もあり¹³⁾、社会的な影響も軽視できない。何より患者のQOLを著しく低下させる可能性もあるため、まずは現在の動態をしっかりと把握しつつ、適切なスクリーニングおよび管理を進めていくことが、婦人科がん検診同様に重要な課題であると考えられる。

■ 文 献

- 1) Kawaguchi K, et al: Immunohistochemical analysis of oestrogen receptors, progesterone receptors and Ki-67 in leiomyoma and myometrium during the menstrual cycle and pregnancy. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 419: 309-315, 1991.
- 2) Lumbiganon P, et al: Protective effect of depot-medroxyprogesterone acetate on surgically treated uterine leiomyomas: a multicentre case-control study. *Br J Obstet Gynecol* 103: 909-914, 1996.
- 3) Ross RK, et al: Risk factors for uterine fibroids: reduced risk associated with oral contraceptives. *Br Med J* 293: 359-362, 1986.
- 4) Mashal RD, et al: Analysis of androgen receptor DNA reveals the independent clonal origins of uterine leiomyomata and the secondary nature of cytogenetic aberrations in the development of leiomyomata. *Genes Chromosomes Cancer* 11: 1-6, 1994.
- 5) Hu J, Surti U: Subgroups of uterine leiomyomas based on cytogenetic analysis. *Hum Pathol* 22: 1009-1016, 1991.
- 6) Marshall LM, et al: Variation in the incidence of uterine leiomyoma among premenopausal women by age and race. *Obstet Gynecol* 90: 967-973, 1997.
- 7) Cramer SF, Patel A: The frequency of uterine leiomyomas. *Am J Clin Pathol* 94: 435-438, 1990.
- 8) 小田瑞恵, 田中忠夫: 子宮がん検診時に経膈超音波を用いて診断した子宮筋腫の有病率. *産婦の実際* 51: 423-426, 2002.
- 9) Wisot AL, et al: Symptomatic myoma in a 13-year-old girl. *Am J Obstet Gynecol* 105: 639-641, 1969.
- 10) 堀内晶子ほか: 子宮筋腫—概念, 定義, 発生機序, 頻度, 疫学. *新女性医学大系 39 産婦人科の良性腫瘍*, p223-230, 中山書店, 1999.
- 11) Hendrickson MR, Kempson RL: *Surgical Pathology of the Uterine Corpus*, WB Saunders, Philadelphia, 1980.
- 12) Persons L, Sommers SC: *Gynecology*, 2nd ed, WB Saunders, Philadelphia, 1978.
- 13) 武谷雄二ほか: リプロダクティブ・ヘルス(性と生殖に関する健康)から見た子宮内膜症等の予防, 診断, 治療に関する研究, 平成12年度厚生科学研究(子ども家庭総合研究事業)報告書, 2000.

9. 治療フローチャート

2) II～IV期癌の治療方針

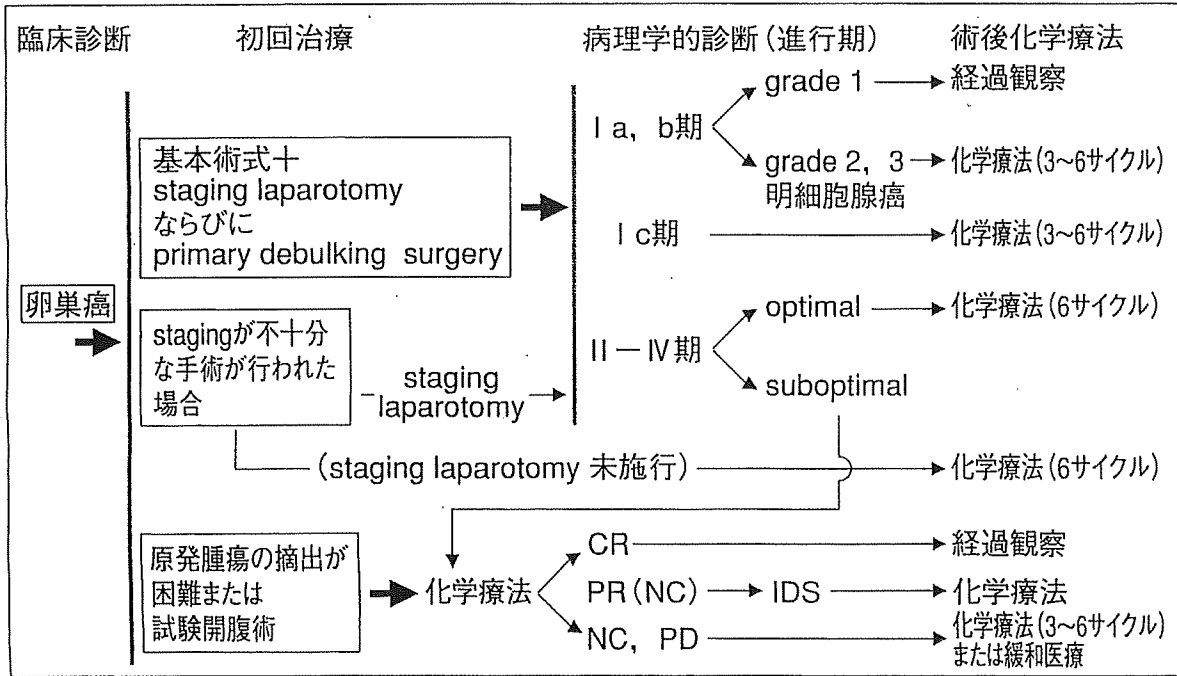
卵巣癌治療は外科的手術療法と抗癌剤による化学療法が密接に連動する複合療法として行われる。初回治療である手術療法にて確定診断(病理組織・進行期)が行われ,この結果に基づいて術後化学療法が決定される。II～IV期癌は原則全例が術後化学療法の適応となる。これらの治療方針に関しては,卵巣がん治療ガイドライン(婦人科腫瘍学会編:2007年改訂版)に則り,現時点での標準治療を理解しつつ進めていくことが原則である(図1)¹⁾。本稿では,卵巣癌II～IV期癌に対する治療方針について,初回手術と術後治療(術後治療に関しては optimal disease と suboptimal disease に区分),さらに初回手術困難な進行症例に対する治療法として術前化学療法の現状についても概説する。

1 手術療法 (初回手術)

基本術式と staging laparotomy, さらに進行症例の場合, primary debulking surgery (PDS) が行われる (表1)。

1. 基本術式と staging laparotomy

基本術式には両側付属器摘出術・子宮摘出術・大網切除術が含まれ, staging laparotomy として腹腔細胞診・腹腔内各所の生検・後腹膜リンパ節(骨盤・傍大動脈)郭清もしくは生検が行われる。正確な進行期と組織型の診断が予後を反映するため正確な術式の遂行が要求される。後腹膜リンパ節の郭清/生検はその診断的意義は確立されているものの系統的後腹膜リンパ節郭清術に対しての治療的意義は確立されていない。しかし,系統的後腹膜リンパ節郭清術を行った pT1期症例のリンパ節転移率は5～25%と報告されており, IIIc 期に分類される可能性も少なくない²⁾。このため後腹膜リンパ節の取り扱いに関



CR; complete response PR; partial response NC; no change PD; progressive disease

図1 卵巣癌の治療フローチャート (文献1)より抜粋

表1 卵巣癌の手術手技

基本術式	両側付属器摘出術・子宮摘出術・大網切除術
Staging laparotomy	腹腔細胞診・腹腔内各所の生検・後腹膜リンパ節(骨盤・傍大動脈)郭清もしくは生検
初回腫瘍減量術 (primary debulking surgery : PDS)	病巣の完全摘出または可及的な最大限の腫瘍減量

しては術中の視診や触診のみではなく, 系統的な郭清/生検が必要である。

2. 初回腫瘍減量術 (primary debulking surgery : PDS)

進行症例の初回治療として行われる病巣の完全摘出または可及的な最大限の腫瘍減量を目的とした手術である。周知の如く手術の完遂度が手術に関連する最も重要な予後因子で, 術後残存腫瘍径が予後に相関する³⁻⁵⁾。

Optimal surgeryの定義に関しては, 過去の報告等より残存腫瘍径1cm未満をoptimal, 1cm以上をsuboptimalと考えるのが標準的である。初回手術での腫瘍減量の成否がその後の化学療法の効果さらには予後を決する

表2 卵巣癌の標準的術後化学療法

<p><u>標準的レジメン</u></p> <p>TC療法：パクリタキセル175 (180) mg/m²/3h+カルボプラチン AUC 5～6 Q 3 wks, 3～6 cycles</p> <p>*パクリタキセル→カルボプラチンの順で投与する</p> <p>*前投薬 投与12～14時間前および6～7時間前にデキサメタゾン20mg 静注 30分前にラニチジン50mg 静注とジフェンヒドラミン50mg 経口投与</p> <p><u>Option</u></p> <p>パクリタキセル60～80mg/m² (day 1, 8, 15) +カルボプラチン AUC 5～6 (day 1) (weekly-TC療法)</p> <p>パクリタキセル135mg/m²/24h+シスプラチン75mg/m² (TP療法)</p> <p>ドセタキセル60～70mg/m²+カルボプラチン AUC 5～6 (DC療法)</p> <p>イリノテカン60mg/m² (day 1, 8, 15)+シスプラチン60mg/m²(day 1) (CPT-P療法)</p> <p>シクロホスファミド500mg/m²+ドキソルビシン30～50mg/m²+シスプラチン50～75 mg/m² (CAP療法)</p>

ため、必要であれば腹膜・腸管等の合併切除も積極的に行い、optimal disease を目指す。特に難治性癌である明細胞腺癌や粘液性腺癌では、有効な標準レジメンが科学的に確立されていないため、初回手術の完遂度が最重要であり、予後改善には完全摘出が要求される。Takanoらは、Ⅲ、Ⅳ期明細胞腺癌においては肉眼的完全摘出が行われることではじめて予後改善が得られると報告している⁶⁾。

2 術後治療

術後の組織診断と進行期に基づいて化学療法の適応とその内容が選択されるが、Ⅱ～Ⅳ期癌は原則全例が術後治療として化学療法の適応となる。

1. Optimal disease に対する術後治療

標準的なレジメンはパクリタキセル (TXL) とカルボプラチン (CBDCA) の併用療法 (TC療法; TXL175(180)mg/m²/3h+CBDCA AUC 5～6) が推奨されている (表2)。Optimal disease の場合は術後化学療法 (TC療法) として6サイクル行うのが標準的である。末梢神経障害や関節・筋肉痛

など TXL 特有の毒性が問題となった場合は TXL の投与時間の変更（3 時間→24 時間）とともにドセタキセル（TXT） $70\text{mg}/\text{m}^2$ と CBDCA AUC 5～6 などの併用療法（DC 療法）への変更を考慮する⁷⁾。ただし、TXT は、TXL に比べ、末梢神経障害や関節・筋肉痛の頻度は低いが、アレルギー反応や浮腫は高頻度であることには注意しなければならない。その他何らかの理由で TC 療法が施行できない場合のオプションを表 2 に示す。

2. Suboptimal disease に対する術後治療

Suboptimal disease に対しても化学療法（TC 療法 6 サイクル）が予定治療となる。化学療法にて CR が得られた場合は 6 サイクル施行後経過観察とする。

大きな残存腫瘍（測定可能病変）を有する症例で、術後化学療法施行中に残存腫瘍の縮小が認められた場合、interval debulking surgery (IDS) も考慮される。IDS は、卵巣がん治療ガイドラインでは“初回手術後の残存腫瘍に対し、一連の初回化学療法中に病巣の完全摘出または可及的に最大限の腫瘍減量を行う手術”と定義されている。卵巣癌症例の約 60% はⅢ期以上の進行症例のため、PDS での optimal surgery 達成率は 50～60% 前後に留まっております^{8,9)}、現実的に IDS を施行せねばならない症例も少なくない。実地臨床では化学療法奏効例に対しては 2～5 サイクル後に二次的手術として IDS を考慮し、さらに術後化学療法を 3 サイクル程度継続することが広く行われている。しかしながら、IDS に関しては複数の代表的な報告があるが、その有用性に関しては一定の結論が出ていない^{10,11)}。今後術式も含めた適切な条件設定のもとでのさらなる検証が求められるが、現時点ではあくまでも試験的な治療法であることを理解しつつ治療を進めていく必要がある。

現時点での IDS の適応に関する最低条件は、

- ①化学療法に奏効し IDS にて残存腫瘍の complete～optimal resection が期待できる。
- ②良好な PS を維持している。
- ③IDS 後に速やかに化学療法の再開が可能である。
- ④十分なインフォームドコンセントが得られている。

などが挙げられるであろう。

これらを踏まえ、慎重にその適応を決定すべきである。

また、不幸にも初回化学療法に奏効しなかった場合は、初回薬剤と交差耐性を有さない薬剤を用いた second-line chemotherapy を行うが、さらに奏効が得られない場合は緩和医療への移行を考慮すべきである。

3. 手術困難な進行症例に対する治療法；術前化学療法（neoadjuvant chemotherapy；NAC）の現状

明らかな進行症例やそれに伴う胸腹水等で PS が低下した症例などで、PDS にて suboptimal surgery や試験開腹になる可能性が高い場合や、また手術自体が困難な場合に対する治療法として NAC の検討が進められている。NAC の目的は、NAC を行うことにより PS を改善し、chemical debulking 後の IDS での optimal surgery 率の向上、術後合併症の減少などにより進行癌の予後改善を期待することである。NAC においてもその有用性に関して明確なエビデンスは存在しないが、NAC の効果に期待せざるを得ない進行症例が存在しているのも事実であり、NCCN ガイドラインでも明らかな切除不能症例に対して細胞診結果に基づいた NAC 施行を許容している¹²⁾。過去の報告では後方視的検討が多く、NAC の有用性に関して否定的な見解が少なくなかった^{13,14)}。しかし最近、EORTC にて行われた、Ⅲc・Ⅳ期を対象とした NAC に関する RCT（EORTC55971）の結果が、2008年の IGCS で報告された。詳細は他稿に譲るが、標準的治療法である PDS と比較して、生存に関して有意差はなかったものの、周術期の副作用等より QOL の面からⅢc・Ⅳ期における NAC の有用性を支持する結果であった。また、本邦でも、JCOG0602（Ⅲ期／Ⅳ期卵巣癌・卵管癌・腹膜癌に対する手術先行治療 vs 化学療法先行治療のランダム化比較試験）が進行中で、これらの結果によって NAC の方向性が明確にされる期待が高まっている。しかし現時点では、NAC 後に IDS を行う方法はあくまで実験的アプローチであること、原発巣や進行期、組織型等が不明確のまま治療を行うリスクや、NAC に奏効しない場合は標準治療の機会さえ奪ってしまう可能性があること等に留意し、安易な施行は避けその適応には慎重を期さなければならない。

【熊谷晴介】

◀ 文 献 ▶

- 1) 日本婦人科腫瘍学会編：卵巣がん治療ガイドライン2007年版. 金原出版, 東京 (2007) p.22
- 2) Young RC, Decker DG, Wharton JT et al: Staging laparotomy in early ovarian cancer. *JAMA* 250 : 3072-3076 (1983)
- 3) Eisenkop SM, Spirtos NM, Lin WC: "Optimal" cytoreduction for advanced epithelial ovarian cancer: a commentary. *Gynecologic Oncology* 103 : 329-335 (2006)
- 4) Tingulstad S, Skjeldestad F, Halvorsen TB et al: Survival and Prognostic Factors in Patients With Ovarian Cancer. *Obstetrics & Gynecology* 101 : 885-891 (2003)
- 5) Griffiths CT: Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma. *National Cancer Institute Monographs* 42:101-104(1975)
- 6) Takano M, Kikuchi Y, Yaegashi N et al: Clear cell carcinoma of the ovary: a retrospective multicentre experience of 254 patients with complete surgical staging. *British Journal of Cancer* 94 : 1369-1374 (2006)
- 7) Vasey PA, Jayson GC, Gordon A et al: Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 96 : 1682-1691 (2004)
- 8) Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK et al: Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *Journal of Clinical Oncology* 20:1248-1259(2002)
- 9) Covens AL: A critique of surgical cytoreduction in advanced ovarian cancer. *Gynecologic Oncology* 78 : 269-274 (2000)
- 10) van der Burg ME, van Lent M, Buyse M et al: The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecological Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. New England Journal of Medicine* 332 : 629-634 (1995)
- 11) Rose PG, Nerenstone S, Brady MF et al: Gynecologic Oncology Group, Secondary surgical cytoreduction for advanced ovarian carcinoma. *New England Journal of Medicine* 351 : 2489-2497 (2004)
- 12) National Comprehensive Cancer Network (NCCN): <http://www.nccn.org>.
- 13) Bristow RE, Eisenhauer EL, Santillan A et al: Delaying the primary surgical effort for advanced ovarian cancer: a systematic review of neoadjuvant chemotherapy and interval cytoreduction. *Gynecologic Oncology* 104 : 480-490(2007)
- 14) Bristow RE, Chi DS: Platinum-based neoadjuvant chemotherapy and interval surgical cytoreduction for advanced ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecologic Oncology* 103 : 1070-1076 (2006)

小児におけるHIV/AIDSの臨床像とその対応

外川正生

Guidelines for treating and managing pediatric HIV/AIDS in Japan

Masao Togawa

Department of Pediatric Emergency Medicine, Children's Medical Center,
Osaka City General Hospital

Abstract

Infant to post-pubertal adolescent pediatric HIV/AIDS cases in Japan nowadays are almost exclusively originated via mother-to-child transmission of HIV-1 (MTCT). According to the National Cooperative Study Group on HIV Infected Pregnant Women and MTCT in Japan, most recent MTCT rate in Japan is 0.45%, so the cumulative number of MTCT cases is only 46. In this paper the guidelines to control pediatric HIV/AIDS are introduced to Japanese doctors who are unfamiliar to this disease and just considering or starting initial antiretrovirals (ARV).

ARV for children should be palatable, unrelated to foods, CNS-penetrating and should have least short and long acting side effects. Optimal adherence to treatment is best kept through the awareness of its importance by the patients and their guardians.

Key words: pediatric HIV/AIDS, mother-to-child HIV-1 transmission (MTCT), antiretrovirals (ARV), CNS-penetrating, adherence

はじめに

19歳までの思春期・青年期を含めた小児のHIV/AIDSの感染経路にはmother-to-child HIV-1 transmission (MTCT), 輸血, 薬害, 虐待を含む性的接触, 薬物注射などがある。とりわけMTCTは最も大きな比率を占め, 胎内, 産道, 母乳を経由して表1の確率で起こり¹⁾, 自然状態では約30%にみられる。しかし妊娠時のHIV抗体検査によって感染が判明すればMTCTは予防可能であり, 妊婦と出生児への抗ウイルス治療, 陣痛発来前の予定帝王切開, 人

表1 時期別MTCTの発生率

時 期	感染率
妊娠中	5-10%
周産期	10-15%
母乳栄養期	5-20%
人工乳栄養での累積	15-25%
生後6カ月まで母乳栄養での累積	20-35%
生後18-24カ月まで母乳栄養での累積	30-45%

表2 小児 HIV 感染症 (13 歳未満) の免疫学的分類 (CDC 1994)

免疫能	CD4 陽性 T リンパ球数 (/ μ L) (%)		
	1 歳未満	1-5 歳	6-12 歳
正 常	$\geq 1,500$ (≥ 25)	$\geq 1,000$ (≥ 25)	≥ 500 (≥ 25)
中等度低下	750-1,499 (15-24)	500-999 (15-24)	200-499 (15-24)
高度低下	<750 (<15)	<500 (<15)	<200 (<15)

表3 小児 HIV 感染症 (13 歳未満) の臨床病期分類 (CDC 1994)

N 群 (無症候)	HIV 感染症によると考えられる症候がない, または A 群の症状の 1 つがある
A 群 (軽症)	B 群または C 群の症状がなく, 以下の症状のうちの 2 つ以上がある リンパ節腫脹 (対称性を 1 つに数え, 0.5 cm 以上の 2 カ所), 肝腫大, 脾腫大, 皮膚炎, 耳下腺炎, 反復性または持続性の上気道炎・副鼻腔炎・中耳炎
B 群 (中等症)	A 群または C 群の症状のほかに, 以下の例を含む HIV 感染症による症状がある 貧血 (<8 g/dL), 好中球減少 (<1,000/ μ L), 血小板減少 (<10 万/ μ L), 細菌性の髄膜炎・肺炎・敗血症, 2 カ月超のカンジダ症, 心筋症, 新生児 CMV 感染症, 慢性下痢, 反復性 HSV 口内炎, 新生児期の HSV による気管支炎・肺炎・食道炎, 2 回以上の帯状疱疹, 平滑筋肉腫, リンパ性間質性肺炎 (LIP), 腎症, ノカルジア症, 1 カ月以上続く発熱, 新生児トキソプラズマ症, 播種性水痘
C 群 (重症)	AIDS 指標疾患 (LIP を除く) の症状がある

工乳栄養のすべてを実施することで 1% 未満 (本邦最新成績²⁾では 0.45%) となった。国内では小児 HIV 感染症/AIDS (以下, HIV/AIDS) を診療し検討する機会は限られてくると思われるので, その臨床像と対応について以下のようにまとめた。

1. MTCT の自然経過と発見の端緒

生後の血中 HIV RNA 量 (コピー/mL) は, 胎内から周産期に MTCT が成立した場合, 生後の 10^4 未満から生後 1-2 カ月で 10^6 以上の頂値に達し, その後 1-2 歳頃まで漸減し 10^5 前後のセットポイントに至る^{3,4)}。年齢別の血中 CD4 陽性 T リンパ球数によって分類される免疫能 (表 2) が 2-3 歳までに低下し AIDS または死亡の転帰をとる急速進行群 (MTCT の 45-62%) では頂値・セットポイントとも高い傾向にあるが予後を分ける明確な閾値は存在しない^{5,6)}。残る非急速進行群では免疫不全が緩徐に進行し, 5-6 歳まで年間数% ずつ AIDS を発症し, 5-10% は

軽症ないし無症状のまま思春期を迎えることができる。乳幼児期の AIDS 指標疾患は, ニューモシスチス肺炎, 反復重篤細菌感染症, 消耗症候群, 脳症, カンジダ食道炎, サイトメガロウイルス (CMV) 疾患, 非結核性抗酸菌症などで, ほかに特異な症状は乳児期の体重増加不良, 遷延するカンジダ口内炎, リンパ節や肝脾の腫大, 湿疹, 1 歳以降の歩行障害や耳下腺腫脹, リンパ性間質性肺炎などである (表 3)。厚労科研班調査によってこれまでに国内で報告された MTCT 46 例中解析が可能であった 41 例の初診時の年齢と臨床病期を図 1 に示した²⁾。年齢は 0-12 歳に分布し, 症状は無症状 18 例, 呼吸障害 13 例, カンジダ症 4 例, 体重増加不良・歩行障害・肝脾腫・耳下腺腫脹各 2 例などであった。

2. 小児 HIV/AIDS の臨床

a. 感染と非感染の診断

母体の移行抗体が存在する生後 18 カ月までは核酸増幅検査あるいはウイルス分離による診

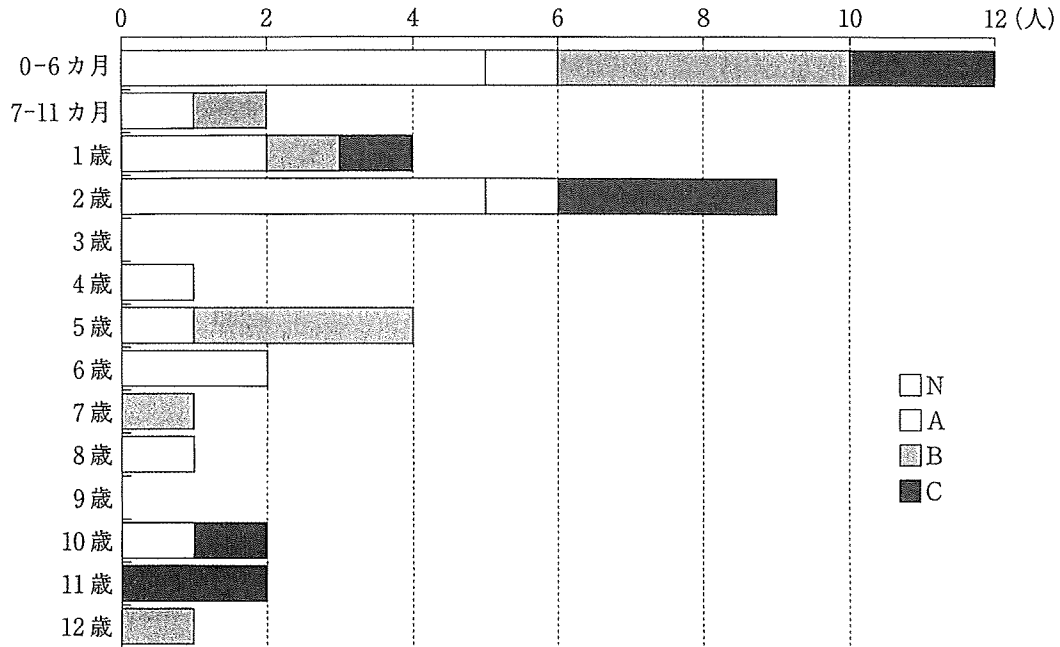


図1 我が国におけるMTCT 41例の初診時臨床病期

断が必要である。保険適応があるRNA-PCR法を用いるのが一般的であり、時期を変えて複数回実施する必要がある。感染は任意の2回の結果が陽性であれば確定される。非感染は表4の少なくとも3)と4)が陰性であることが必要で、5)によって最終確定される⁷⁾。

b. 治療

小児HIV/AIDS診療ガイドラインはWHO 2008(<http://www.who.int/hiv/topics/paediatric/en/index.html>), 欧州PENTA 2009(<http://www.pentatrials.org/>), 米国DHHS-AIDSinfo 2009(<http://www.aidsinfo.nih.gov/>)などがウェブ上で入手可能である。AIDSinfoは情報量が最も多く、小児用の抗ウイルス薬(antiretrovirals: ARV)の使い方が詳述されている。治療開始基準はCD4陽性Tリンパ球数と臨床病期を重視して定められている(表5)。治療開始にあたっては、まず薬剤耐性検査を行い、表6、図2を参考に投与可能な薬剤から最適な組み合わせを選択する。脳症合併は予後不良であることからARVの中枢移行性⁸⁾も重視する。成人と異なり乳幼児では剤形によって服薬忍容性が制限されること、成長に合わせて投与量をきめ細かくスライドさせる必要があることに留意する。

c. 日和見感染症対策

ニューモシスチス肺炎は乳児期早期から発病する恐れがあり、1カ月以上1歳までは全例ST合剤投与の適応である。1-5歳はCD4値<500/ μ L(15%)で、6歳以上はCD4値<200/ μ L(15%)で投与する。CMV疾患・非結核性抗酸菌症・真菌症などの対策および予防接種についてはCDCガイドライン⁹⁾の一読をお薦めする。

d. ARVの変更

変更を考慮すべき条件(ウイルス学的・免疫学的・臨床的な治療失敗, 副作用・服薬困難, レジメン変更)は成人と同じであるが、小児はウイルス量が測定感度以下にならなくても免疫状態が保持される場合がある。原因にはアドヒアランス不良, 代謝・吸収の問題, 用量不足, 耐性出現のほかにも元々治療不要の非進行群であった可能性もあり、鑑別と対応には慎重を要する。

e. ARVの中断

飲み疲れや副作用によるARV中断はしばしばウイルス学的, 免疫学的悪化をもたらし¹⁰⁾, 多くは再開の止むなきに至る。改めて, 治療が生涯にわたること, アドヒアランスの意義を知ることがそれを守る秘訣であることを患者および家族に繰り返し説く必要がある。思春期まで

表4 人工乳栄養児の核酸増幅検査によるMTCT診断

1) 生後48時間以内	: 陽性は胎内感染を示唆する
2) 生後14日	: 1)陰性かつ2)陽性は周産期感染を示唆する
3) 生後1-2カ月	: 感度95%以上
4) 生後4-6カ月	: 感度ほぼ100%
5) 生後18カ月	: 抗体検査のみで判定可能

表5 HIV感染小児の治療開始基準(文献⁷⁾より引用)

	HIV RNA量(コピー/mL)	CD4陽性Tリンパ球数	臨床分類(CDC 1994)	治療開始
1歳未満	any			推奨
1歳以上	any	any	B(★以外)~C	
		<25%(5歳未満) <350/μL(5歳以上)	any	
	≥100,000	≥25%(5歳未満) ≥350/μL(5歳以上)	N~A~B(★)	考慮
1歳以上	<100,000	≥25%(5歳未満)	N~A	延期
		≥350/μL(5歳以上)		

★一度の重篤細菌感染症またはリンパ様間質性肺炎の既往。

に告知することは、アドヒアランスの観点からも望ましいとされるが、あくまで本人の知的・身体的成熟と家族の希望を前提に決定する。

告知、性教育に至るまで、成長過程に応じて配慮すべき点が多く、医師のみで対応することは困難である。カウンセラー、MSW、臨床心理士、保健師、NPO、通訳など多職種による診療ネットワークが発展しつつあるので、積極的なアクセスが望ましいと思われる。

おわりに

小児HIV/AIDSの診療は服薬・通院指導から

■文 献

- 1) De Cock KM, et al: Prevention of mother-to-child HIV transmission in resource-poor countries: translating research into policy and practice. JAMA 283: 1175-1182, 2000.
- 2) 和田裕一ほか:平成20年度厚生労働科学研究費補助金(エイズ対策研究事業)「周産期・小児・生殖医療におけるHIV感染対策に関する集学的研究」班報告書, 2009.
- 3) Rouet F, et al, Abidjan ANRS 049 Ditrane Study Group: Pediatric viral human immunodeficiency virus type 1 RNA levels, timing of infection, and disease progression in African HIV-1-infected children. Pediatrics 112: e289-e297, 2003.
- 4) Richardson BA, et al: Comparison of human immunodeficiency virus type 1 viral loads in Kenyan women, men, and infants during primary and early infection. J Virol 77: 7120-7123, 2003.
- 5) Berk DR, et al: Disease progression among HIV-infected children who receive perinatal zidovudine prophylaxis. J Acquir Immune Defic Syndr 44: 106-111, 2007.
- 6) Berk DR, et al, California Pediatric HIV Study Group: Temporal trends in early clinical manifestations of perinatal HIV infection in a population-based cohort. JAMA 293: 2221-2231, 2005.
- 7) Working Group on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children: Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. In: <http://aidsinfo.nih.gov/>

表 6 思春期・青年期までの小児のための薬品情報と剤形がそろった ARV

商品名	成分名	略号	剤形	開始の目安	福武班供給**	CNS 移行性 ^①
NRTI						
Retrovir	zidovudine	AZT	injection/syrup	0d	○	◎
Zerit	stavudine	d4T	solution	0d	○	○
Epivir	lamivudine	3TC	solution	0d	○	○
Videx	didanosine	ddI	powder	2w	○	△
Ziagen	abacavir	ABC	solution	3mo	○	◎
Emtriva	emtricitabine	FTC	solution	3mo		△
NNRTI						
Viramune	nevirapine	NVP	suspension	2w*	○	◎
Sustiva	efavirenz	EFV	capsule/tablet	3y		○
PI						
Kaletra	lopinavir/ritonavir	LPV/r	solution/tablet	2w		◎
Lexiva	fosamprenavir	f-APV	solution	2y		◎
Viracept	nelfinavir	NFV	powder	2y	○	△
Aptivus	tipranavir	TPV	solution	2y		△
Prezista	darunavir	DRV	tablet	6y		
Reyataz	atazanavir	ATV	capsule	6y		◎
fusion inhibitor						
Fuzeon	enfuvirtide	T-20	injection	6y		△
NtRTI						
Viread	tenofovir	TDF	tablet	18y	○	△
NNRTI						
Intelligence	etravirine	ETR	tablet	"adult"		
PI						
Crixivan	indinavir	IDV	capsule	"adult"		○
Invirase	saquinavir	SQV	capsule/tablet	"adult"		△
entry inhibitor						
Selzentry	maraviroc	MVC	tablet	16y		
integrase inhibitor						
Isentress	raltegravir	RGV	tablet	16y		

*母子感染予防目的では、生後3日までに1回投与。

**厚生労働省エイズ治療薬研究班より入手可能。

ContentFiles/PediatricGuidelines.pdf, p 1-139, US-DHHS, 2009.

- 8) Patel K, et al, International Maternal Pediatric Adolescent AIDS Clinical Trials 219/219C Study Team: Impact of HAART and CNS-penetrating antiretroviral regimens on HIV encephalopathy among perinatally infected children and adolescents. *AIDS* 23: 1893-1901, 2009.
- 9) Mofenson, LM, et al: Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections among HIV-Exposed and HIV-Infected Children. Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the American Academy of Pediatrics. *MMWR Recomm Rep* 58(RR-11) : 1-166, 2009.
- 10) Saitoh A, et al: Clinical outcomes after an unstructured treatment interruption in children and adolescents with perinatally acquired HIV infection. *Pediatrics* 121: e513-e521, 2008.

		(A) NNRTI or PI	(B) 2NRTI
推奨処方	NNRTI	EFV (3歳以上) NVP (3歳未満)	ABC+3TC or FTC ddI+FTC AZT+3TC or FTC TDF★+3TC or FTC AZT+3TC or FTC
	PI	LPV/r	
代替処方	NNRTI	NVP (3歳以上)	ABC+AZT AZT+ddI
	PI	ATV+RTV (6歳以上) f-APV+RTV (6歳以上) NFV (2歳以上)	
特殊事情 で処方	PI	ATV (13歳以上かつ39kg以上) f-APV (2歳以上)	d4T+3TC or FTC
		+	
		(C) 3NRTI	
特殊事情 で処方	AZT+3TC+ABC		

- 1) 開始前に薬剤耐性パターンを確認
 - 2) A列のNNRTIあるいはPIの1つと、B列の2NRTIの1つを組み合わせる
 - 3) 推奨同士の組み合わせが不適の場合は、代替あるいは特殊事情の中から選ぶ
 - 4) C列単独で有効な場合がある
 - 5) 厚生労働省エイズ治療薬研究班から小児用製剤が供給されている
<http://labo-med.tokyo-med.ac.jp/aidsdrugmhw/mokuji.htm>
- ★タナー分類4期または思春期後青年期

図2 小児初回治療における薬剤選択(文献⁷⁾より引用)

CYP2C19 Genetic Variants Affect Nelfinavir Pharmacokinetics and Virologic Response in HIV-1 Infected Children Receiving HAART

Running head: *CYP2C19* variants and NFV in children

Akihiko Saitoh, MD,¹ Edmund Capparelli, PharmD,¹ Francesca Aweeka, Pharm D,²

Elizabeth Sarles,¹ Kumud K. Singh, PhD,¹ Andrea Kovacs, MD,³

Sandra K. Burchett, MD,⁴ Andrew Wiznia, MD,⁵ Sharon Nachman, MD,⁶

Terence Fenton, EdD,⁷ and Stephen A. Spector, MD¹

¹Division of Infectious Diseases, Department of Pediatrics, University of California, San

Diego, La Jolla, CA, ²University of California, San Francisco, CA, ³Maternal, Child, and

Adolescent Center for Infectious Diseases and Virology, University of Southern

California Keck School of Medicine, Los Angeles, CA, ⁴Harvard Medical School, Boston,

MA, ⁵Jacobi Medical Center, Bronx, NY, ⁶State University of New York at Stony Brook

Health Science Center, NY, ⁷Harvard School of Public Health, Boston, MA.

1) Presented in part: 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections,

Boston, MA, February 2008 (Poster #572)

2) Corresponding Author: Akihiko Saitoh, M.D. 9500 Gilman Drive, La Jolla, CA

92093-0672, Tel: (858) 534-7258, Fax: (858) 534-7411, E-mail: asaitoh@ucsd.edu

3) Supported by the Pediatric AIDS Clinical Trials Group/International Maternal, Perinatal, Adolescent AIDS Clinical Trials Group, by Grants from the National Institute of Allergy and Infectious Diseases [(U01A141089 and 5K23AI-56931 to AS, AI-41089, AI-39004, AI-27563, AI-33835, AI-41110); AI-36214 (Virology Core UCSD Center for AIDS Research), AI-32921, AI-68632 and AI-68616] and by Bristol-Myers Squibb.

INTRODUCTION

Protease inhibitors (PIs), which have been used widely as a component of HAART in children and adults are known to be a substrate of P-glycoprotein,¹ and metabolized by hepatic cytochrome P450 (CYP), mainly by CYP3A4.² In particular, nelfinavir (NFV) is metabolized into the metabolite hydroxyl-tert-butylamide (M8) by the CYP2C19 enzyme, and subsequently NFV and M8 are metabolized by CYP3A4.³ Several pharmacogenetic studies have shown that single nucleotide polymorphisms (SNPs) in ATP-binding cassette, sub-family B, member 1 *ABCB1* (previously called multi-drug resistance 1, *MDR1*)⁴ and *CYP*⁵ can influence the activity and bioavailability of NFV.

We previously reported that genetic variants in *ABCB1* gene encoding for P-glycoprotein was responsible for variability in NFV pharmacokinetics (PK) and virologic responses to HAART in children.⁶ However, the study was limited because of the small number of subjects. In addition, our earlier results were in contrast to a study previously reported in adults.⁴ Therefore, to expand the number of subjects, we examined children who received NFV as a component of HAART from two pediatric studies, PACTG 366⁷ and 377⁸, to investigate the association between NFV PK and SNPs in *ABCB1* and *CYP*, and virologic and immunologic responses.

MATERIALS AND METHODS

Subjects. This was a retrospective study investigating 152 children who received NFV as a component of HAART regimens while participating in Pediatric AIDS Clinical Trial Group (PACTG) 366 (n = 75, 49%) and PACTG 377 (n = 77, 51%) (**Table**). Informed consent was obtained from study participants. This study followed the human experimentation guidelines of the US Department of Health and Human Services and the University of California, San Diego (UCSD) review board.

NFV Pharmacokinetics. Among the 152 patients, 106 children (70%) had intensive PK collected over 8 hr at week 4 of treatment and 46 subjects (30%) had sparse PK during HAART. These results and detailed methods for the measurement of NFV and calculation of PK parameters have been previously reported from subjects participating in PACTG 377.^{8,9} The M8: NFV ratios were calculated based on each M8 and NFV value, and averaged in subjects with the intensive PK data. When the M8 level was <50 ng/mL, such numbers were imputed to 50 ng/mL.⁵

Measurement of plasma HIV-1 RNA and CD4⁺ T-cells. Plasma HIV-1 RNA was quantified using the Roche Amplicor HIV-1 Monitor assay (Roche Molecular Systems, Alameda, CA) with a detection limit of 400 copies/mL. The numbers and percentages of CD4⁺ T-cells were determined in PACTG certified laboratories by flow cytometry.

Amplification and detection of polymorphisms in ABCB1 and CYP genes by real-time

PCR. Previously developed fluorescence assays and detection methods were used for analyzing the *ABCB1*-3435C>T (rs1045642) and *CYP3A4*-392A>G (rs2740574).⁶ For the *ABCB1*-2677G>T (rs2032582),¹⁰ *CYP2C19C**2-681G>A (rs4244285) and *CYP2C19**3-636G>A (rs28399504),¹¹ previously reported assays were used. In addition, novel fluorescent assays were developed to detect the *ABCB1*-1236C>T (rs1128503) and *ABCB1*-1199G>A (rs2229109) genotypes. The information regarding the sequences of custom designed primers and probes, and PCR conditions are available upon request.

Statistical analysis. Statistical analyses were performed using the SPSS 13.0 software (Chicago, IL). Comparisons among ordered three genotypes at each categorical group were performed using the Jonckheere-Terpstra (rank-based trend) test for continuous outcomes, and Cochran-Armitage trend test for binomial outcomes. A multivariate analysis for NFV CL/F was performed to evaluate the contribution of covariates. The Chi-square and Fisher's Exact Tests were used to make pairwise comparisons. All P-values calculated were two-sided and P-value < 0.05 was considered to be significant.

RESULTS