

HIV感染者の生殖補助医療

* 荻窪病院血液科
花房秀次

はじめに

現在、HIV感染症はアフリカやアジアを中心に急速に拡大しつつあるが、多くの先進国では新規感染者は減少している。しかし、日本は先進国の中では唯一HIV感染者が爆発的に急増しており、緊急の対策が必要とされている。一方、1996年にプロテアーゼ阻害剤(PI)を含む多剤併用療法(HAART)が導入された後AIDS死亡者は激減し、HIV/AIDSはコントロール可能な慢性感染症になりつつある。た

だ、現状ではHIVを完全に体内から駆逐することはできないので抗HIV剤を一生飲み続ける必要があり、HIVの耐性変異と新薬開発との壮絶な戦いが繰り広げられている。また、薬剤に伴う多くの副作用や死亡率増加も問題となっている。

HIV感染者の延命が可能となり、結婚して子供が欲しいと願う夫婦が増えている。我々は慶應大学や新潟大学との共同研究で、HIV感染男性の精液からHIV RNA, DNAを完全に除去し、HIV陰性女性との間に100%安全に子どもを持て

る方法を開発した¹⁾。HIV感染症の治療の進歩と共にHIV感染者の生殖補助医療も進歩している。

HIV陽性夫婦には以下の組み合わせがあり、異なる対応が必要である。

1. 男性がHIV陽性で女性がHIV陰性の場合
2. 男性がHIV陰性で女性がHIV陽性の場合
3. 男性も女性もHIV陽性の場合

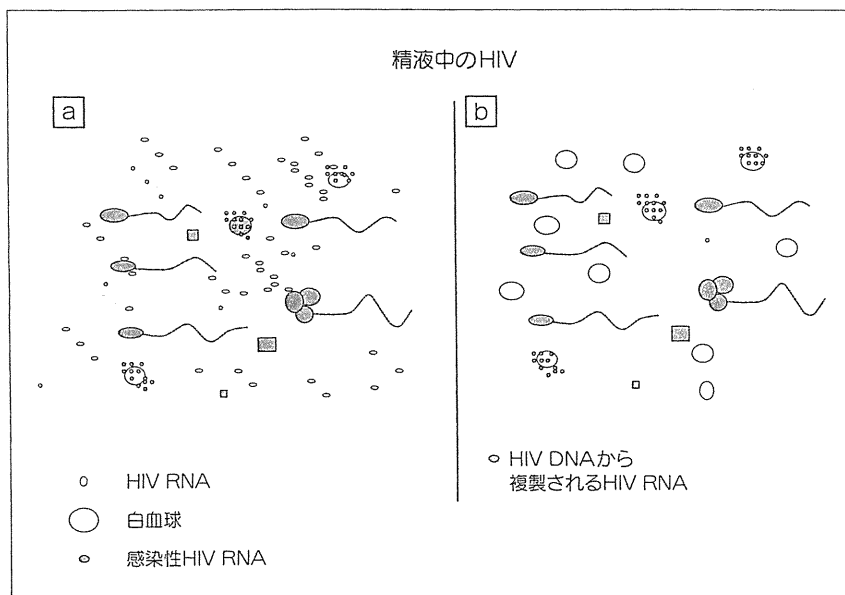


図1 HIV感染者の精液所見

㊦ 精液の中にはHIV RNA, DNAの他に白血球, 金属結晶, 前立腺成分などが存在する。

HIV感染者では精子数減少, 奇形精子の増加, 精子の運動障害が高率に認められる。

精液中のHIV RNA量は血液中のHIV RNA量と相関する。HIV RNAはCD4陽性単核球に感染し、HIV DNAとなりHIV RNAを複製している。

㊧ HAARTにより血液中のHIV RNAが検出限界以下になった場合の精液所見

精液中のHIV RNA量は減少するが、単核球HIV DNAは残存し、感染性の強いHIV RNAが生産されている。

* 〒167-0035 東京都杉並区今川3-1-24

E-mail hanabusa@muh.biglobe.ne.jp

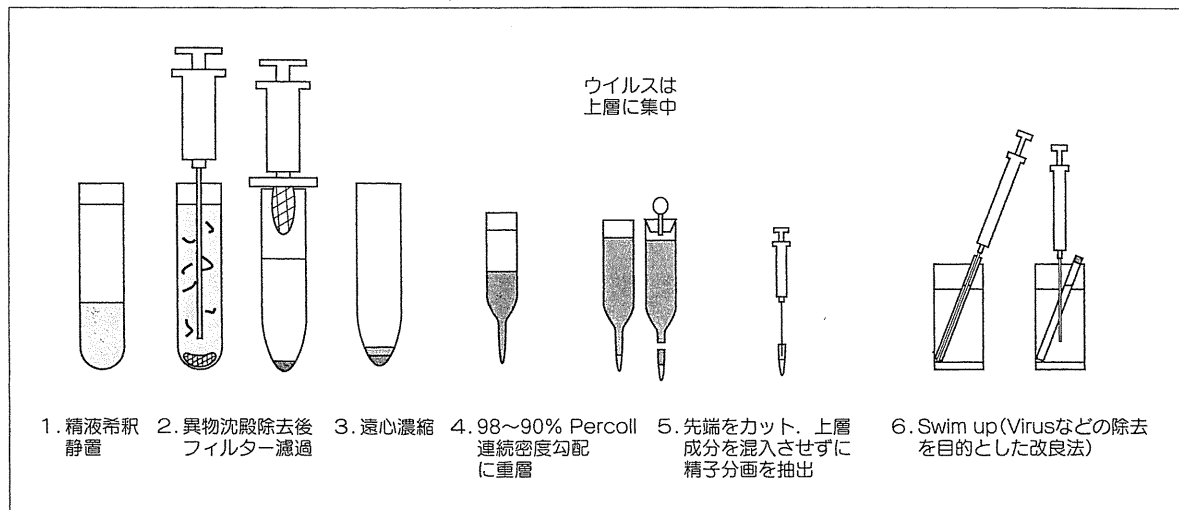


図2 改良Swim up法：精液からHIV除去を目的とした方法の開発

1. 精液を希釈して静置し，精子より重い成分を沈殿させる。
2. 上層の精子浮遊分画をとり，フィルターで濾過する。
3. 遠心して精子を濃縮する。
4. 98%Percoll連続密度勾配液に精子浮遊液を上層し遠心分離する。
5. 上層のHIV RNAや単核球などが混入しないようにスピッツにふたをして先端の精子部分をカットする。
6. 精子分画を細いガラス管を通じて乱流が生じないように底に注入し，swim upしてくる精子を回収する。

1. HIV感染男性の精液所見

HIV感染者の精液所見(図1)

精液中には精子の他に精漿に浮遊するHIV RNAや精液中の単核球HIV DNAから作られるHIV RNAなどが含まれる。HIV陽性男性では精子数の減少，精子の運動率低下，精子の奇形率増加が高率に認められる。我々の検討では精液中HIV RNA量と血中HIV RNA量には正の相関を認めた²⁾。すなわち，血中ウイルス量が多いと精液中のウイルス量も多く，2次感染の危険性も高い。逆に，抗HIV治療で血中ウイルス量が検出限界以下になると精液中のHIV RNA量も低くなり，2次感染の危険性も低くなる。しか

し，抗HIV治療によって精液中の単核球HIV DNAが消失することはなく，感染の危険性が報告されている³⁾。

2. 精液からウイルス除去を目的としたSwim up法の開発(図2)

EUなどでは従来不妊治療で用いられてきたSwim up法により精液からHIVを除去して人工授精が行われている。しかし，不妊用のSwim up法ではウイルス量を減らせるが完全には除去できない。我々は，精液からウイルスを完全除去することを目的とした改良Swim up法を開発した。まず第一に，精子より比重が重い成分(前立腺成分・金属結晶など)を除去し，上層の精子

分画を回収してフィルターで濾過した。遠心分離液の種類や濃度設定によってもウイルス除去率が異なる。一般には90%と45%の2層のPureceptionが使用されているが，PureceptionによるHIV除去効率はパコールよりも低い⁴⁾。我々は98%パコールを用いた連続密度勾配を作成し，遠心分離することにより精液中のHIV RNAを $1/10^6$ 以下にできた²⁾。遠心分離後，HIV RNAは上層に分布し，HIV DNAを含む単核球は中間層に分布している。上から吸引して底の精子を回収すると管壁を伝わり上層成分が必ず混入する。我々は兼子が開発した特殊試験管を用いて上層成分を完全に遮断して底の精子を回収した。

従来のSwim up法は精子浮遊

液に培養液を重層するので完全に除去されていないHIV RNAや単核球を攪拌してしまう。我々は98%パコール液の最下層の精子液を底に乱流が生じないように静置し、泳いで上る精子を回収している。回収精子の半分を用いてHIV除去の確認を行い、半分は体外受精用に冷凍保存する。

3. 精子浮遊液におけるHIV RNA, DNA完全除去の証明

今までHIV RNA量の測定はアンプリコア法で50 copies/mLが検出限界であったが³、共同研究者である慶應大学微生物教室の加藤により精子が 10^{6-7} /mL存在する中でHIV RNA, DNAが1 copyでも検出できる高感度PCR法が開発された。その方法により改良Swim up法で回収された精子浮遊液にHIV RNA, DNA共に全くないことが確認された¹⁾。また、HIVが精子に感染するとか精子表面の糖脂質に付着する⁵⁾とか長く議論されてきたが、我々の検討で精子にはHIVは感染も付着もしていないことが確認された¹⁾。

男性がHIV陰性で女性が陽性の場合

女性の排卵日に合わせて、男性の精液を採取し、子宮内に注入す

る人工授精を用いれば男性に感染させることなく子どもを持てる。

HIV陽性男性とHIV陽性女性の場合

HIV感染者が別のHIVに再度感染すると、HIVの再構築(recombination)が生じ、AIDS発症を早めたり薬剤耐性を誘導する危険性がある⁶⁾。HIV感染者同士が子どもを望む場合、superinfectionや薬剤耐性ウイルス感染が問題になるだけではなく、HIV感染者の精子機能、HAARTの精子への影響、性感染症による女性不妊症の有無など多くの検討が必要で、感染者夫婦個々の状況に応じた対応が求められる。HIVは変異速度が速く、たとえ夫婦感染した場合でも宿主の免疫状態によって個々のHIV clusterは時間とともに遺伝子が大きく異なってくる。男女のHIV状態や不妊症の合併などによって生殖補助医療が必要となる場合がある。

母子感染予防対策

HIV感染女性が妊娠した場合、母子感染を防ぐための対策が必要である。母親の血中HIV RNA量をできるだけ低く抑制する治療により、胎内感染を防止し、出産時の感染リスクを低くすることが証明されている。さらに陣痛が来る前の

選択的帝王切開や、母乳禁止、新生児への抗HIV剤投与などを組み合わせることにより、HIVの母子感染率を1%以下に抑制できる⁶⁾。

参 考 文 献

- 1) Kato S, Hanabusa H, Kaneko S, Takakuwa K, Suzuki M, Kuji N, Jinno M, Tanaka R, Kojima K, Iwashita M, Yoshimura Y, Tanaka K. Complete removal of HIV-1 RNA and proviral DNA from semen by the swim-up method: assisted reproduction technique using spermatozoa free from HIV-1. *AIDS* 2006 Apr 24; 20(7): 967-73.
- 2) Hanabusa H, Kuji N, Kato S, Tagami H, Kaneko S, Tanaka H, Yoshimura Y. An evaluation of semen processing methods for eliminating HIV-1. *AIDS* 2000; 14(11): 1611-6.
- 3) Haase AT, Schacker TW. Potential for the transmission of HIV-1 despite highly active antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 1998; 339(25): 1846-8.
- 4) Naoaki Kuji, Tsuyoshi Yoshii, Shingo Kato, Hironori Asada, Kou Sueoka, Yasunori Yoshimura. Sedimentation Kinetics of HIV-1 in two gradient media. 58th Annual Meeting of American Society for Reproductive Medicine. (Seattle) 2002; 10: 12-7.
- 5) Brogi A, Presentini R, Solazzo D, Piomboni P, Costantino-Ceccarini E. Interaction of human immunodeficiency virus type 1 envelope glycoprotein gp120 with a galactoglycerolipid associated with human sperm. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1996; 12(6): 483-9
- 6) European Collaborative Study. Mother-to-child transmission of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2005 Feb 1; 40(3): 458-65. Epub 2005 Jan 7.

VIII. 血液

血友病患者における出血

荻窪病院血液科 木内 英, 花房秀次

疑うポイント

- ◇既往歴①：男性. 小児期から関節や筋肉に出血を繰り返していた.
一部の関節は動きがわるい
- ◇既往歴②：血液製剤を注射している
- ◇家族歴：家族・親族に出血性疾患の男性がいる
- ◇症状①：外傷のない、関節(とくに肘, 膝, 足首)や筋肉の腫脹,
疼痛
- ◇症状②：外傷や発熱を伴わない急速な頭痛や腹痛. 胃腸炎を契機
とした持続的な下血など

I. 症例提示

症 例

症例は 38 歳, 男性. 4 日前から顔色がわるくなり, 食欲不振・嘔気が出現した. 3 日前に近医受診したが, 胃腸炎と診断され, いったん帰宅した. 2 日前からタール便が出現, ふらつきがひどくなった. 本日, 職場で大量に吐血したために, 救急車で来院した. 本人は血友病だと話している.

血圧 88/50 mmHg, 脈拍 80/min・整, 意識レベル JCS (Japan Coma Scale) 3, 顔面蒼白, 眼球結膜貧血著明, 心音: 胸骨左縁上部に Levine II 度の収縮期駆出性雑音聴取, 腹部: 心窩部に肝 2 横指触知, 脾 2 横指触知, 四肢冷感あり. 身長 176 cm, 体重 60 kg.

WBC 8,300/ μ l, Hgb 5.1, Hct 16.1, Plt 14.0 万/ μ l, AST 57 IU/l, ALT 55 IU/l, BUN 24.2 mg/dl, Cr 0.74 mg/dl, PT-INR 0.94, APTT 91.3 秒, Fib 209, FDP <2.5, FVIII <1%, FIX 75%.

II. 診 断

診断のポイント

1. 誘 因

大きな誘因がなくても大出血を呈している患者をみたら、出血性疾患を疑う。血友病の場合、消化管出血は潰瘍や食道静脈瘤が原因とは限らない。ウイルス性腸炎や軽い下痢を契機に少量出血が持続して、大量出血にいたることもある。腹部打撲などの外傷がなくても、腹腔内出血を呈することもある。高血圧や動脈瘤がなくても、頭蓋内出血を起こすことがある。血友病患者で持続的な疼痛をみたら、経過上とくに誘因がなくても出血を疑う。

2. 症 状

血友病での消化管出血の場合、吐血を伴うこともあるが、胃部不快感・食欲不振などの症状ののち、タール便が出現することも多く、このころにはすでに貧血が進行している。関節出血では、関節の疼痛・腫脹・熱感・可動域制限などを伴うことが多い。筋肉出血では、その筋肉を伸展する動作で疼痛が発生し、硬結を伴う腫脹を伴う。腸腰筋出血の場合、股関節が伸展できなくなる。腹腔内出血では、持続的な腹痛以外に明らかな症状がない場合もある。頭蓋内出血の場合は、急激な頭痛とともに意識障害を伴うことが多く、緊急を要する。血友病患者で持続的な疼痛をみたら、症状の軽重にかかわらずまず出血を疑う。

3. 検 査

血算、凝固検査などで凝固異常症の鑑別を行う。血小板数正常、PT 正常、APTT 延長を認めれば、血友病や Von Willebrand 病、ループスアンチコアグラント、抗リン脂質抗体症候群などが鑑別に含まれる。血友病 A ならば第Ⅷ因子活性が著明に低下し、血友病 B ならば第Ⅸ因子活性が低下している。また、症例のような消化管出血では大量出血になっている場合が多く、貧血の評価も必要である。頭蓋内出血や腹腔内出血の場合は CT スキャンを、消化管出血の場合は便性や吐血の有無などから出血部位を推定し、内視鏡検査をただちに行う。

専門家への コメント

- ・1985 年以前に出生した血友病患者(23 歳以上)の 8~9 割の患者が C 型肝炎に感染しており、30 歳代の肝硬変患者も少なくない。30 歳以上の血友病患者で、急な消化管出血をみたら C 型肝炎の進行・食道静脈瘤破裂の可能性を考慮する。
- ・成人の重症型血友病患者の多くは、週 1 回程度の血液製剤輸注を行っている。そのため、検査上、Ⅷ因子活性やⅨ因子活性が 1% 未満になることは少ない。
- ・血友病患者の約 5% に、Ⅷ因子製剤やⅨ因子製剤に対する自己抗体(インヒビター)をもつ患者がいる。インヒビター保有患者は非保有者に比べてきわめて出血傾向が強く、まったく誘因がなくても大出血になることがめずらしくない。

インヒビター保有患者の出血時には、大量のⅧ因子やⅨ因子を投与する中和療法と、活性型Ⅷ因子や活性型プロトロンビン複合型製剤の補充を行うバイパス療法とがある。いずれの治療法も効果は不安定であるため、臨床経験の豊富な専門病院に相談・依頼する。

知っておきたい
語句・計算式

◇血友病 A：第Ⅷ因子が先天的に欠乏している病気。血友病全体の約 8 割を占める。

◇血友病 B：第Ⅸ因子が先天的に欠乏している病気。血友病全体の約 2 割を占める。

◇血友病 A の補充Ⅷ因子量(単位) = 目標因子活性(%) × 体重(kg) ÷ 2

◇血友病 B の補充Ⅸ因子量(単位) = 目標因子活性(%) × 体重(kg)

Ⅲ. 治療

治療のポイント

- ◇補充療法
- ◇補液
- ◇輸血
- ◇止血処置

1. 補充療法 (Table1)

血友病ではⅧ因子あるいはⅨ因子が欠乏しているので、血液製剤^{*1}の輸注によって止血する。Table1 に出血部位ごとの補充因子量の目標を示す。消化管出血の場合、因子活性 80～100% を目標に、ボラス投与で 1 日(1～)2 回、Hb の持続的上昇がみられるまで投与する^{*2}。止血後も 2,000～3,000 単位を 1 日 1 回、3～7 日間続けることが多い。

関節出血の場合は因子活性 40～60% を目標に、1 日 1 回(安静時でも疼痛が強い場合は 2 回)補充する。これまでに何度も出血を繰り返している関節での出血の場合は、60% 以上を目標とする。可動域が完全に回復し、可動・荷重時の疼痛が消失するまで連日投与を行う。

筋肉出血も同様の補充量だが、腸腰筋や大腿四頭筋での出血は 80% 以上を目指す。腸腰筋は日常生活で使用頻度が高いため、再出血しやすい。下肢が完全に伸展できるようになるまで、80% 以上のレベルで連日補充を行う。

頭蓋内出血の場合は 100% を目標に 1 日 2 回、最低 1 週間継続し、CT などで血腫の改善を確認しながら補充量を漸減する。

腎出血の場合は出血量が少ない場合が多いので、20～40% を目標に 1 日 1 回

Table 1. インヒビターのない血友病患者の急性出血の補充療法

出血部位	補充療法(目標因子活性)	1日の投与回数	投与期間	備考
関節内出血	出血前兆や初期：20～40% 重症出血：40～80%	1回 1～2回	1日 出血症状消失まで	急性期は安静保持を心がける。外傷性の関節内出血もこの投与法に準ずる
筋肉内出血	関節内出血に準じて投与を行う			腸腰筋出血は原則として入院のうえ、12時間ごとのボラス投与、または減量して持続静注を行う
口腔内出血	20～40% 舌・舌小体・口唇小体は40～60%	1回 1～2回	1日 3～7日	トラネキサム酸 15～25 mg 分3内服、または 10 mg/kg×2～3回静注
消化管出血	80～100%	1～2回	止血後も3～7日投与	原則入院
閉塞のおそれのある気道出血	消化管出血に準ずる			
皮下出血	原則投与は不要 大きな血腫や頸部・顔面の血腫：20～40%	1～2回	1～3日	おとがい、額の皮下出血では、血腫が降下して眼球圧迫をきたす場合があるので、包帯などで圧迫する
鼻出血	通常は無投与 局所圧迫やトラネキサム酸投与で止血しない場合：20～40%	1～2回	1～3日	
肉眼的血尿	軽度：安静臥床と水分摂取のみ 持続する場合：20～40% 疼痛を伴う場合：40～60%	1～2回	1～3日	トラネキサム酸投与は禁忌。出血は偶発的なことも多いが、原因(結石、感染など)を精査する
骨折	80～100%の持続投与 もしくは 100%のボラス	2回	1週間。止血後は慎重に漸減	上下肢の骨折では、血腫によるコンパートメント症候群の発症に留意
外傷	骨折の補充療法に準じる 軽微な切創：口腔内出血、皮下出血の投与に準ずる			軽微な外傷以外は入院治療とする
頭蓋内出血	100%	持続投与 もしくは 1日2回	最低5～7日以上 継続し、以後漸減・中止する	入院治療とする
乳幼児の頭部打撲	すぐに50～100%を目標に1回輸注 必要に応じ、CTなどの検査を行う			乳幼児の頭蓋内出血の初期は、典型的な症状を呈することが少ないので注意

- 注1) 初期の出血で自覚症状に気付かず、何らかの理学的所見が出現してから気付いた場合、もしくは何らかの理由ですぐに補充療法が行われなかった場合や、頻繁に出血を繰り返す target joint に出血が連続して起こった場合などを「重症」とした。
- 注2) 従来、腸腰筋出血には目標因子レベルが80%とされてきたが、近年より大量補充の必要性について検討が進んでいる。
- 注3) 血尿の際、トラネキサム酸を使用すると尿管内に形成された血塊が溶けにくくなり、水腎症をきたす可能性があるため使用しない。
- 注4) ピーク活性が150～200%を超えるような極端な過剰投与は避ける。
- 注5) 一般的な歯科処置(抜歯・切開など)、整形外科的処置・手術においては、圧迫や創面の縫合だけでは止血しえない場合が多く、十分な補充療法を行うよう留意する。

補充するが、背部痛などが強ければ多めに投与する。

頭蓋内出血などの重篤な出血の場合、持続投与が選択される場合もある*3。持続投与では通常 100% を維持することが多いため、初回に 50 単位/kg をボラス投与、以後 3~4 単位/kg/hr で持続投与を行う。厳密には血液製剤のクリアランスや出血の程度によって因子レベルが変動するために、適宜因子レベルをチェックする必要がある。

2. 補液

一般的な大量出血に準ずる。最初の 1~2 時間は乳酸加リンゲルなどの細胞外液の急速補充 (500~1,000 ml/hr) を行い、その後維持輸液に切り替える。止血まで時間を要するので、適宜細胞外液の補充を行うほうが望ましい。

3. 輸血

一般的な大量出血に準ずる。平均的成人の場合、Hb<7~8 g/dl が輸血の適応とされ、一般的には Hb 10 g/dl を目標に輸血を行うことが多い。患者の年齢や出血の状態、背景疾患、心臓の状況などを考慮して適宜加減する。大量出血の場合は、アルブミン(必要なら新鮮凍結血漿*4)補充も考慮する。

4. 止血処置

ウイルス性腸炎などで発症した消化管出血の場合は、小腸レベルの出血など、内視鏡的に出血部位が確認できないことも多い。しかし、食道静脈瘤破裂などの場合、内視鏡的静脈瘤結紮術(endoscopic variceal ligation)などの内視鏡的止血術や、vasopressin 静注を考慮する。

頭蓋内出血でも、くも膜下出血・硬膜外出血・硬膜下出血など外科的止血術の適応があり、急速に血腫が拡大している場合は脳外科的な止血術も考慮する。

関節出血や筋肉出血の場合は、患部の安静、圧迫、クーリング、挙上を行う。

口腔内出血や鼻出血などの粘膜出血の場合、トラネキサム酸が有効である*5。舌や口腔からの持続的出血や開放性出血の場合は、縫合も必要となることがある*6。

*1 現在、国内で入手可能な血液製剤を Table 2 に示す。血液製剤は患者やその家族が慎重に検討して選んだものであり、病院での採用の有無だけで変更することは望ましくない。必ず患者本人やかかりつけの血友病専門病院に確認して、使用している血液製剤を確認することが重要である。

*2 血友病の場合、ささいな刺激で再出血しやすいので、タール便の有無だけで判断すると治療が不十分なことがある。Hb 値が数日間連続して上昇するまで補充療法を続ける。

*3 持続投与では、結果的に総投与量を抑えることができるが、患者のクリアランスによってはトラフが目標レベルに維持できないこともあるうえ、インヒビター発症のリスクも増す。最近の国際的なガイドラインでは持続投与も積極的

に行われる方向にあるが、基本的にボラス投与で治療を開始、止血がわるいようなら持続を考慮するのが無難である。

*4 新鮮凍結血漿は物理的・化学的なウイルス除去処理が行われていないため、抗原性の病原体感染のリスクが残る。使用にあたっては適応を厳密に検討することが望ましい。

*5 トラネキサム酸はプラスミノゲンがプラスミンに活性化するのを阻害し、凝血塊の安定性を増強する。口腔内出血・鼻出血・消化管出血などの粘膜出血に対しては、止血効果をより確実にし、再出血を防止する。しかし、関節や筋肉出血などには評価が定まっていない。腎出血の場合は、凝血塊による尿管・腎盂での閉塞を起こす可能性があるため、投与禁忌である。

*6 大きな開放性出血や口腔内出血の場合、血液製剤を投与せずに縫合だけを行っても止血困難なことが多い。必ず血液製剤の投与が必要である。

Table 2. 国内で入手可能な血液製剤 (2009 年 1 月現在)

補充因子	種類	名称	メーカー	備考
第Ⅷ因子製剤	遺伝子組換え製剤	アドベイト	バクスター	
		コージネイト FS	バイエル	
	血漿由来製剤	クロスエイト	日本赤十字	
		コンファクト F	化血研	vWF 含有
第Ⅸ因子製剤	血漿由来製剤	ノバクト	化血研	
		クリスマシン	吉富製薬	
		PPSB	日本薬品	
活性型第Ⅶ因子製剤	遺伝子組換え製剤	ノボセブン	ノボノルティスクファーマ	インヒターの止血治療
活性型プロトロンビン複合体製剤	血漿由来製剤	ファイバ	バクスター	インヒターの止血治療

治療の具体例

ここでは補充療法を中心に、各種の出血部位に応じた治療を説明する。

提示症例(体重 60 kg)の場合

- 1) 患者の使用製剤(たとえば遺伝子組換え型第Ⅷ因子製剤(アドベイト))3,000単位を1日2回、12時間おきに開始する。
- 2) 乳酸リンゲル液(ラクテック)500 mlを1時間で点滴静注、その後はソリタ T3×1日3本をメインに、5%ブドウ糖 100 ml+carbazochrome(アドナ)100 mg+トラネキサム酸(トランサミン)1,000 mgを側管から24時間持続点滴とする。Hb低下が強い場合はMAPを4~6単位輸血、albumin 100 mlを1日1回、2~3日点滴静注する。
- 3) できるだけ早く上部消化管内視鏡を行い、食道静脈瘤がある場合はEVLなどの止血処置を行う。

- 4) 採血を連日行い、Hb が横ばいか上昇に転じたら、rurioctocog alfa 3,000 単位を 1 日 1 回とし、食事を開始する。
- 5) Hb が数日上昇し続けたら、退院が可能となる。食道静脈瘤の状態がわるい場合は、内視鏡的エタノール注入硬化療法を検討する。
- 6) 退院後は rurioctocog alfa 1,000 単位×週 3 回に変更。

膝関節出血(血友病 A, 体重 60 kg, 膝関節はこれまで何度か出血している)の場合

- 1) 患者の使用製剤(たとえば octocog alfa(コージネイト FS))2,000 単位を、1 日 1~2 回静注する。安静時も疼痛が強い場合は 1 日 2 回、安静時疼痛がなく、可動時や荷重時のみ疼痛がある場合は 1 日 1 回(ただし明確な基準はない)。
- 2) 可動域が出血前に戻り、再出血なく数日リハビリが続けられたら、使用製剤を 1,000 単位×週 3 回(予防投与)にする。

頭蓋内出血(血友病 A, 体重 60 kg として)の場合

- 1) 患者の使用製剤(たとえば rurioctocog alfa(アドバイト))3,000~4,000 単位を、1 日 2 回開始する。
- 2) ステロイド、D-mannitol、利尿薬など、脳浮腫の治療を開始する。
- 3) 血腫の部位によっては脳外科医に血腫除去術を依頼する。手術の場合、術前 30 分前に 3,000~4,000 単位投与する。
- 4) 最低でも 1 週間は同量を投与する。その後 CT 上で血腫縮小傾向がみられれば、3,000 単位 1 日 1 回投与にし、さらに 1 週間再出血がなければ 2,000 単位 1 日 1 回投与を 1 週間続ける。CT 上血腫の消失を確認するまで投与を続ける。
- 5) 経過中、インヒビターの発生に注意する。とくに症状がみられなくても定期的に検査を行う。

文 献

- 1) Lee CA et al : Textbook of Hemophilia, Blackwell, London, 2005
▶血友病の基礎と臨床についてのあらゆる問題を、丹念に文献を引用しながらレビューした書籍。血友病を学ぶうえで常に参照するべきテキスト。
- 2) World Federation of Hemophilia Treatment Guidelines Working Group : Guidelines for the Management of Hemophilia, World Federation of Hemophilia, Montreal, 2005
▶血友病の出血時治療や出血予防を中心にまとめた国際的ガイドライン。
- 3) 白幡 聡(編) : みんなに役立つ血友病の基礎と臨床, 医薬ジャーナル社, 大阪, 2008
▶日本の血液凝固専門医による、血友病の基礎と臨床についてのテキスト。

小児感染症のすべて

I 感染症の種類別に小児感染症を考える

14. 小児の HIV 感染症

木内 英* 花房 秀次*¹⁾

小児 HIV (human immunodeficiency virus) 感染症の大半は母子感染である。わが国での母子感染率は極めて低いがゼロではない。母子感染した乳児の HIV 感染症の進行は極めて早いため、HIV 感染リスクのある児は適切な時期に正しい検査を受けて早期かつ正確に診断されなければならない。HIV の治療は 3 剤を使う多剤併用療法 (HAART) が基本だが、多くの薬剤は小児での使用実績が乏しく、用量や副作用に注意が必要である。近年、治療開始時期が早まる傾向にあり、特に乳児では診断がつき次第、できるだけ早期の治療開始が推奨される。小児の HIV 感染症では、服薬アドヒアランス・感染の告知・両親との葛藤・周囲の差別など心理的・社会的な問題が多く、個々にきめ細かく対応することが重要である。

Key Words : 母子感染, HIV DNA/RNA 検査, HAART, 副作用

I 疫学

小児の HIV (human immunodeficiency virus) 感染の感染経路としては、母子感染、思春期の性感染、血液を介した感染などが想定されるが、現在わが国で把握されている感染児の感染経路はほとんど母子感染である。1984 年～2007 年までの間に 468 例の HIV 感染妊婦からの分娩が行われ、42 例の母子感染が報告されている¹⁾。妊婦健診における HIV 抗体検査が徐々に普及し、母体の抗 HIV 療法、選択的帝王切開、児への AZT (ジドブジン) 予防投与から成る母子感染予防プロトコールが普及して以降、選択的帝王切開

施行例における母子垂直感染は 1/194 例 (0.5%) まで低下した。しかし、平成 18 年にも選択的帝王切開で母子感染例が報告されるなど、必ずしも母子感染が完全にゼロになったわけではない。また近年、思春期における初交年齢の若年化が進む一方で、安全な性交に対する教育が進んでいない状況で、性的にアクティブな 10 代若年層への HIV 感染リスクが年々高まっている。

II 症状・経過

成人では、HIV 感染後 2～4 週程度で起こる一過性の急性感染症状 (発熱、リンパ節腫脹、筋肉痛、下痢など) を経て、数年から数

Medical management of pediatric HIV infection.

*荻窪病院血液科・小児科 Ei Kinai ¹⁾ 部長 Hidetsugu Hanabusa

(995) 115

I 感染症の種類別に小児感染症を考える

表 1 AIDS 指標疾患

1. カンジダ症
2. クリプトコッカス症 (脳以外)
3. コクシジオイデス症 (全身に播種したもの。肺・頸部・肺門リンパ節以外の部位に起こったもの)
4. ヒストプラズマ症 (全身に播種したもの。肺・頸部・肺門リンパ節以外の部位に起こったもの)
5. ニューモシスチス・カリニ肺炎
6. トキソプラズマ脳症 (生後 1 カ月以降)
7. クリプトスポリジウム症 (1 カ月以上持続する下痢)
8. イソスポラ症 (1 カ月以上持続する下痢)
9. 化膿性細菌感染症 (13 歳未満で、ヘモフィルス、連鎖球菌等の化膿性細菌に以下のいずれかが 2 年以内に、二つ以上多発あるいはくり返して起こったもの。A：敗血症、B：肺炎、C：髄膜炎、D：骨関節炎、E：中耳・皮膚粘膜以外の部位や深在臓器の腫瘍)
10. サルモネラ菌血症 (再発をくり返すもの、チフス菌を除く)
11. 活動性結核 (肺または肺外)
12. 非定型抗酸菌症 (播種性)
13. サイトメガロウイルス感染症 (肝臓、脾臓、リンパ節以外)
14. 単純ヘルペス感染症 (1 カ月以上持続する潰瘍、食道炎、気管支炎、肺炎)
15. 進行性多発性白質脳症
16. カボジ肉腫
17. 原発性脳リンパ腫
18. 非ホジキンリンパ腫 (大細胞型、免疫芽球性、Burkitt 型)
19. 浸潤性子宮頸部癌
20. 反復性肺炎
21. リンパ節間質性肺炎・肺リンパ過形成 (LIP/PLH complex：13 歳未満)
22. HIV 脳症 (痴呆または亜急性脳炎)
23. HIV 消耗症候群 (以下のすべてに該当するもの)
 - (1) 通常の体重の 10% を超える不自然な体重減少
 - (2) 1 日 2 回以上で 30 日以上持続する慢性の下痢、または 30 日以上にわたる持続性もしくは間歇性で慢性的な衰弱を伴う発熱
 - (3) HIV 以外にこれらの症状を説明できる病気や状況 (癌、結核、クリプトスポリジウム症や他の特異的な腸炎など) がない

各疾患の診断基準についても <http://api-net.jfap.or.jp> にて参照可能。

HIV：human immunodeficiency virus, LIP/PLH：lymphocitic interstitial pneumonia/pulmonary lymphoid hyperplasia (厚生省エイズ動向委員会：1999)

十年に及ぶ無症候期に入る。無症候期でも HIV の増殖と、感染した CD4 陽性 T リンパ球の破壊と産生が活発に行われるため、CD4 陽性 T リンパ球は長期間かけて少しずつ減少する。この減少速度は、HIV RNA 量と相関する。CD4 が 15% や 200/mm³ を下回るよう

になると、細胞性免疫不全が顕著となり、さまざまな日和見疾患を併発しやすくなる。23 の AIDS (acquired immune deficiency syndrome) 指標疾患 (表 1) のうち、いずれかを発症した時点をもって AIDS 発症と定義される。

HIV (human immunodeficiency virus)

AZT (ジドブジン)

AIDS (acquired immune deficiency syndrome)

表2 小児 HIV の臨床分類

カテゴリー N 無症状	HIV 感染症によると考えられる症状がない児 または A 群の症状のうち 1 つしかない児
カテゴリー A 軽症	以下の症状のうち 2 つ以上を示すが、C 群の症状を欠く児 ・リンパ節腫脹 (2 カ所以上で 0.5cm 以上、対称性は 1 カ所とみなす) ・肝腫大 ・脾腫大 ・皮膚炎 ・耳下腺炎 ・反復性、持続性の上気道炎、副鼻腔炎、中耳炎
カテゴリー B 中等症	A 群または C 群以外の症状を持つ児。具体例としては以下が挙げられるが、下記に限定しない。 ・30 日以上続く貧血 (< 8mg/dL)、好中球減少 (< 1,000/ μ L)、血小板減少 (< 100,000/ μ L) ・細菌性髄膜炎、細菌性肺炎、敗血症 (1 回でも) ・6 カ月未満の児で 2 カ月以上つづく鷺口創 ・心筋症 ・1 カ月未満で発症したサイトメガロ感染症 ・反復性・慢性の下痢 ・肝炎 ・1 年に 2 回以上反復するヘルペス口内炎 ・1 カ月未満の児のヘルペス気管支炎、肺炎、食道炎 ・2 回以上反復、もしくは 1 デルマトーム以上に広がる帯状疱疹 ・平滑筋肉腫 ・リンパ性間質性肺炎 (LIP) もしくは肺リンパ増殖症 (Pulmonary Lymphoid Hyperplasia Complex) ・腎症 ・ノカルジア感染症 ・1 カ月以上続く発熱 ・1 カ月未満で発症したトキソプラズマ感染症 ・播種性水痘
カテゴリー C 重症 (AIDS)	AIDS の診断基準に含まれる症状 (但し LIP は B 群に含む)

臨床的にはカテゴリー B 以上が重要となるが、単回の細菌性肺炎や LIP は有症状とはみなされない。
HIV : human immunodeficiency virus, LIP : リンパ球性間質性肺炎 (文献 5 より引用)

しかし、母子感染による HIV 感染児では病期の進行が極めて速く、1 歳までに 15% の児が AIDS 発症または死亡し、その他も多くが 6 歳までに AIDS 発症をきたす^{2, 3)}。表 2 に小児臨床分類を挙げる。海外の報告例で

は、最も多いのが肺炎・敗血症などの反復性重症細菌感染症で、次にカリニ肺炎、CMV (サイトメガロウイルス) 感染症 (肺炎、網膜炎) や結核などの AIDS 指標疾患が続く⁴⁾。また、発育不良は多くの感染児で認められ、精

CMV (サイトメガロウイルス)

(997) 117

I 感染症の種類別に小児感染症を考える

神運動発達遅滞を来すことも少なくない。小児で特徴的なのはリンパ球性間質性肺炎 (lymphocytic interstitial pneumonia : LIP) であり、カリニ肺炎に類似した長期間の咳やびまん性の間質性肺炎像を呈するが、ST (sulfamethoxazole trimethoprim) 合剤などのカリニ肺炎治療に抵抗的で、ステロイド治療が奏功する。日和見感染症の治療については、誌数の都合上割愛させていただきたい。

わが国での母子感染 42 例の初診時の症状は、検査または無症状 17 例 (40%)、呼吸障害 12 例 (29%) が多く、日和見疾患は反復性中耳炎 2 例 (5%)、カンジダ症 3 例 (7%) などであった。転帰としては、母子感染例 42 例のうち死亡 11 例、AIDS 発症 2 例、無症状 22 例、不明・帰国 4 例、血小板減少 1 例、驚口創 1 例、咳 1 例となっている¹⁾。

III 診断

通常 HIV の診断では、スクリーニング検査として HIV 抗体検査を行い、陽性の場合、確認検査として Western Blot や HIV RNA 定量検査を行う。しかし、小児の HIV 感染例はほとんどが母子感染であるため、こうした成人の一般的な検査手法が適していない。母子感染が強く疑われる小児に対する HIV 検査の内容と時期を、以下に記す。

1. 検査方法

1) HIV 抗体検査

スクリーニング検査として、PA (particle agglutination) 法、EIA (enzyme immunoassay) 法などがあり、確認検査として Western Blot 法がある。しかし、HIV 感染妊婦からの出生児では、生後 12 ~ 18 カ月までは母体からの移行抗体があるため、抗体検査だ

けでは、HIV の感染を確認できないため、HIV DNA もしくは HIV RNA の検査が必要である。米国ガイドラインでは 12 ~ 18 カ月での抗体陰性を確認することで、母子感染の非成立を最終確認としている⁵⁾。しかし、18 カ月になっても抗体が陰性化しないことも多く、検査をくり返す必要がある。

2) HIV DNA PCR

HIV はレトロウイルスであり、感染した末梢血単核球 (PBMC) (リンパ球もしくはマクロファージ) 内の DNA の一部に組み込まれて保存され (これをプロウイルスという)、抗 HIV 療法によっても消失しない。HIV DNA 検査はこの細胞内のプロウイルスを検出するものである。HIV 感染妊婦や出生児に対して抗 HIV 療法が行われた場合、HIV RNA が低レベルに抑えられるため、感染があっても HIV RNA が検出できない可能性があるが、DNA 検査ならばその欠点を回避できる。理論的には早期新生児では HIV DNA 検査が望ましく、生後 14 日までに感染者の 93% を検出可能といわれている⁶⁾。ただし、日本では十分な感度を持つ DNA PCR (polymerase chain reaction) を行えるのは慶應義塾大学や神奈川県衛生研究所に限られているため、大半の病院で RNA 検査しか行っていないのが実情である。

3) HIV RNA 定量検査

血漿中の HIV RNA を定量するもので、HIV 感染者のウイルス状態のモニタリング方法として広く行われている。母子感染の場合、母親や児の抗 HIV 療法によって HIV RNA が低レベルになっている場合は、検出が遅れる可能性が否定できない。しかし、2008 年からリアルタイム PCR が導入され検査感度が向

LIP (lymphocytic interstitial pneumonia ; リンパ球性間質性肺炎)

ST (sulfamethoxazole trimethoprim)

EIA (enzyme immunoassay)

PCR (polymerase chain reaction)

PA (particle agglutination)

PBMC (末梢血単核球)

上したうえ、DNA PCRと違い自動化されているため検査会社で正確な検査を行える。このため、多くの病院ではRNA定量検査を行っている。複数の小規模で不完全な研究では、感染者の検出率はDNA、RNA検査とも差がないか、RNAのほうが若干優れていると報告している⁷⁾。

2. 検査の時期⁵⁾

1) 出生直後

HIV母子感染の多くは経産道感染だが、胎盤由来の感染も起こる。この場合、生後48時間以内の検査でHIV DNAが陽性になると考えられている。また子宮内感染があった場合は、出生時点で免疫不全が進行している可能性があり、できるだけ早期のHIV感染の診断が必要となる。多くのHIV専門家がこのタイミングでの検査を行っている⁵⁾。

2) 生後14～21日

一般に、HIVに感染してから高感度核酸増幅検査でウィルスが検出できるまで（これをwindow期という）、約2～3週間かかる。従って産道感染が起きた場合、生後14～21日でHIVが検出できると計算される。この時期にHIV DNAあるいはRNAの検査を行った場合、感染児の90%以上が検出できる^{6, 7)}。乳児に対する予防はAZT単剤投与であり、感染していた場合はHIVを抑制できず、耐性ウィルスを誘導しやすくなり、症状が急速に進行する恐れがある。また、出生児へのAZT予防投与は貧血などの副作用が強く、途中で予防投与を中止せざるを得ないことも多い。以上より、この時期にHIV DNAもしくはRNAの検査は非常に重要である。

3) 1～2カ月

経産道感染のwindow期は個人によって差があるため、検出が遅れる可能性がある。また、児へのAZT予防投与が6週間続いたため、生後14～21日でのHIV RNAやDNA検査に影響を与える可能性は否定できない。そこで、ガイドラインでは生後1～2カ月で再度

検査をやり直して、陰性であればHIV感染をほぼ完全に否定でき、カリニ肺炎の予防などを開始する必要がないとしている。

4) 4～6カ月

母乳栄養さえ行わなければ、ほとんどの症例で生後14～21日と生後1～2カ月の2回の検査でHIV母子感染の有無を確定できる。しかし、アフリカや貧困層などでは経済面・衛生面の問題から母乳栄養が完全に遮断されることは少ないため、その後も感染リスクは残されている。こうした実情に配慮して、ガイドラインでは、HIV感染の完全な否定のために、この時期の再検査を推奨している。

5) 生後12～18カ月

一部のHIV感染者では極めて低いレベルのウィルス量のまま経過する例がある。従って、HIV RNAやDNAで検出感度以下であっても感染を完全には否定できない。一方、この時期は母体からの移行抗体が消失してくる時期と考えられている。従って、多くの専門家が18カ月時点でHIV抗体の消失を確認することで最終的にHIV感染を否定している。しかし、国内での多くの症例で、18カ月におけるHIV抗体の残存が散見され、くり返し検査を行う必要がある。

IV 抗HIV治療

1. 開始基準

米国の治療開始ガイドラインを表3に示す⁵⁾。以前は、治療開始をできるだけ遅らせる方向にあったが、CD4細胞数が一定以上低下すると予後が悪くなることが明らかとなったこと、抗HIV治療薬の副作用が改善され、比較的長期内服が可能になってきたことなどから、最近ではやや早期に治療を開始する傾向になっている。特に1歳未満の乳児例（母子感染例）ではAIDS発症までの進行が早く、予後が悪いことが知られているため、最近では症状の有無や免疫状況に関係なく開始

I 感染症の種類別に小児感染症を考える

表3 小児 HIV の治療開始基準

臨床分類		CD4 (%)	血清ウイルス量	治療の適否
< 1歳未満 >				
症状の有無や免疫状態に関係なく				治療
< 1歳以上～5歳未満 >				
有症状 ¹⁾	或いは	< 25% ²⁾	どんな値でも	治療
無症状もしくは軽症状 ³⁾	かつ	≥ 25%	≥ 100,000 copies/mL	治療を考慮
無症状もしくは軽症状 ³⁾	かつ	≥ 25%	< 100,000 copies/mL	経過観察 ⁴⁾
< 5歳以上 >				
有症状	或いは	< 350/mm ³ ⁵⁾	どんな値でも	治療
無症状もしくは軽症状 ³⁾	かつ	≥ 350/mm ³	≥ 100,000 copies/mL	治療を考慮
無症状もしくは軽症状 ³⁾	かつ	≥ 350/mm ³	< 100,000 copies/mL	経過観察 ⁴⁾

従来は治療が待機される傾向だったが、近年、治療開始が早まる傾向にある。特に1歳未満の乳児は診断がつきしだい抗 HIV 療法の開始が推奨されている。

¹⁾ CDC カテゴリー C もしくは B (ただし単回の重症細菌感染やリンパ性間質性肺炎を除く)。

²⁾ CD4 < 20%のほうが CD4 21～24%より高い致死率、AIDS 発症率になる。

³⁾ CDC カテゴリー N もしくは A もしくは B の一部 (単回の重症細菌感染やリンパ性間質性肺炎)。

⁴⁾ 検査データは3～4カ月ごとに再検査するべきである。

⁵⁾ CD4 < 200/mm³のほうが、CD4 200～350/mm³より致死率、AIDS 発症率が高くなる。

(文献5より引用)

する傾向にある。1歳以降は CD4 細胞率あるいは CD4 細胞数に応じて治療を開始するが、以前は治療開始基準が 15%未満もしくは 200/mm³だったのに対し、最近では 25%未満もしくは 350/mm³と、治療開始基準がくり上がる傾向にある。

2. 薬剤

HIV 治療の原則は、3種類の抗 HIV 薬を組み合わせる多剤併用療法 (Highly Active Antiretroviral Therapy : HAART) である。

現在使用可能な抗 HIV 薬は3種類に大別される。

- ①ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬 (NRTI)
- ②非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬

(NNRTI)

- ③プロテアーゼ阻害薬 (PI)

HAART はこれらのうち、NNRTI 1 剤 + NRTI 2 剤もしくは PI 1 剤 + NRTI 2 剤のいずれかの3剤を組み合わせる場合が多い。表4に米国ガイドラインにおける推奨レジメンを示す⁵⁾。成人ではプロテアーゼ阻害薬は少量の RTV (リトナビル) と組み合わせることで血中濃度を高める (Boost という) 方法が優れていることが分かっているため、小児でも Boosted PI が推奨されるようになってきた。しかし、RTV 液剤のアルコール濃度が非常に高く飲みにくいという点、RTV の用量も ATV (アタザナビル) では 80～

HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy ; 多剤併用療法)

NRTI (ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬)

PI (プロテアーゼ阻害薬)

NNRTI (非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬)

RTV (リトナビル)

表4 小児の抗 HIV 療法

NNRTI-based regimen 推奨	3 歳以上 : 2 NRTIs + EFV (注 1) 3 歳以下 or カプセルが飲めない児 : 2 NRTIs + NVP (注 1)
代替	3 歳以上 : 2 NRTIs + NVP (注 1)
PI- based regimen 推奨	2 NRTIs + LPV/r
代替	2 NRTIs + ATV + 低用量 RTV (注 2) (6 歳以上) 2 NRTIs + FPV + 低用量 RTV (注 2) (6 歳以上) 2 NRTIs + NFV (2 歳以上の児)
2 NRTI の組み合わせ 推奨	ABC + (3TC or FTC) ddI + (3TC or FTC) TDF + (3TC or FTC) Tanner 4 以上の児 AZT + (3TC or FTC)
代替	ABC + AZT AZT + ddI
限定使用	d4T + (3TC or FTC)
限られたケースで使用可能	2 NRTIs + FPV (RTV なし) (2 ~ 5 歳) 2 NRTIs + ATV (RTV なし) 2 NRTIs + SQV + 低用量 RTV (注 2) AZT + 3TC + ABC
データ不十分	低用量 RTV (LPV/r を除く) PI 2 剤併用 NRTI + NNRTI + PI Tanner 1 ~ 3 児に対する TDF Emfuviride (T-20) 13 歳未満もしくは体重 39kg 未満に対する unboosted ATV DRV TPV Maraviroc Raltegravir Etravirine

近年、成人での実績をもとに大幅に推奨薬剤が変更された。しかし、EFV、NVP、LPV/r、NFV 以外は小児投与実績がほとんどないため、慎重に運用されるべきである。

薬剤略号：薬理名 (商品名)

EFV：エファビレンツ (ストックリン[®])、NVP：ネビラピン (ピラミューン[®])、ATV：アタザナビル (レイアタツツ[®])、FPV：フォスアンブレナビル (レクシヴァ[®])、RTV：リトナビル (ノービア[®])、NFV：ネルフィナビル (ピラセプト[®])、ABC：アバカビル (サイアジェン[®])、3TC：ラミブジン (エピビル[®])、FTC：エムトリシタピン (エムトリバ[®])、ddI：ジダノシン (ヴァイデックス[®])、TDF：テノフォビル (ピリアード[®])、AZT：ジドブジン (レトロビル[®])、d4T：サンルブジン (ゼリット[®])、SQV：サキナビル (フォートベイス[®])、

注 1) EFV はカプセル剤のみ。3 歳以上もしくは 10kg 以上の児に使用可能。3 歳未満もしくはカプセルが飲めない児には NVP が推奨される。CD4 細胞数 > 250/mm³ の女児では NVP による肝毒性のリスクが高く、原則禁忌である。EFV には催奇形性があるため、思春期以降で性的に活発な女児には推奨されない。

注 2) LPV/r 以外の 6 歳以上に対する Boosted PI (PI + 低用量 RTV) は、十分なデータがない。ATV + RTV の用量は 15 ~ 25kg : 150mg + 80mg, 25 ~ 32kg : 200mg + 100mg, 32 ~ 39kg : 250mg + 100mg, 39kg 以上 : 300mg + 100mg の分 1。FPV + RTV の用量は 36mg/kg/ L (max. 1,400mg) + 6mg/kg/ E (max. 200mg) の分 2。分 1 は推奨されない。Boosted SQV (SQV + 低用量 RTV) は成人量が内服できる 2 次性徴終了後の児に限定される。
(文献 5 より引用)

I 感染症の種類別に小児感染症を考える

100mg/日、FPV(フォスアンプレナビル)では6 mg/kg/日、LPV/r(ロピナビル・リトナビル)では8 mg/kg/日などさまざまであり、PIの血中濃度や副作用に不明な点が多い。EFV(エファビレンツ)は海外での使用実績が豊富であり、現時点では第一選択と考えられる。NVP(ネビラピン)はEFVが飲めない児に適応される。また、NRTIについても、成人で一般的な薬剤が推奨薬剤となったが、剤形が限られていたり小児用量が不明な薬剤もある。それぞれの薬剤の年齢別用法用量は複雑であり、ガイドラインを参照されたい。

さらに、最近ではインテグラーゼ阻害剤やCCR5阻害剤などの新しい作用機序を持つ薬剤も出てきている。これらの新薬は成人では使用されているが、小児では十分なデータがなく、一般的には推奨されない。単剤投与・2剤のみの投与は抗ウイルス作用が弱く、耐性化の原因となるので推奨されていない。HAARTでウイルスが抑えられない場合、3剤以上の薬剤を使用するMultidrug RegimenやNNRTIとPIを組み合わせる方法もある。

V 副作用

抗HIV薬は副作用が多く、同じ薬を数年以上飲み続けることが困難なことも多い。近年、飲みやすく副作用が少ない薬が増えてきたが、小児におけるデータは不十分である。

1. 嘔気・嘔吐、下痢

NRTI、PIいずれも嘔気・嘔吐や下痢などの胃腸症状が高頻度に起こる。特にRTV、LPV/rは液剤の中に約40%のアルコールを含むため、嘔気が強く出ることが多い。一回

の量が多くはないので急性アルコール中毒の報告例はないが、嘔気のために中断した例は多い。またNRTIも下痢が強くなることが多い。

2. 乳酸アシドーシス・ギランバレー症候群様症状・末梢神経障害

NRTI長期内服で無症候性高乳酸血症の発生率は32%であるが⁸⁾、致死率の高い重症乳酸アシドーシスを起こすことはまれである。しかし、周産期に抗HIV薬の曝露を受けた児の0.4%でミトコンドリア障害(死亡2例)を認めた⁹⁾。周産期のNRTI投与が成人以上の確率で重症乳酸アシドーシスをもたらす可能性があるため、出生後の予防投与中も慎重な経過観察が必要である。

3. リポジストロフィー、体脂肪分布異常・脂質異常症¹⁰⁾

HAARTの導入に伴って、体脂肪分布異常(腹部内臓脂肪の増加と手足・顔面の皮下脂肪減少)の発生が報告されている。最近の報告では26%の体脂肪分布異常、27%で高コレステロール血症、21%で高トリグリセライド血症が認められた。おもなリスク因子として病期進行、d4T(サニルブジン)、ddI(ジダノシン)の使用、PIの使用(特にRTV)、HAARTの長期化(3年以上)、女児などが挙げられている。

4. 肝機能異常

全ての抗HIV薬は肝機能異常を起こす可能性があり、肝炎の有無に関わらずAST(アスパラギン酸アミノ基転移酵素)、ALT(アラニンアミノ基転移酵素)、 γ GTP(グルタミントランスペプチターゼ)が基準値上限の3~5倍以上を示すことがある。重度の肝障害発生率はNVP 2~3%、EFV 0.5%、検査値異

ATV(アタザナビル)
LPV/r(ロピナビル・リトナビル)
NVP(ネビラピン)
ddI(ジダノシン)
ALT(アラニンアミノ基転移酵素)

FPV(フォスアンプレナビル)
EFV(エファビレンツ)
d4T(サニルブジン)
AST(アスパラギン酸アミノ基転移酵素)
 γ GTP(グルタミントランスペプチターゼ)

常は NVP 8～13%、EFV 5%であり、特に NVP は CD4 細胞数 $> 250/\text{mm}^3$ の女性で肝毒性のリスクが高く、原則禁忌である⁵⁾。

5. 過敏症

NVP や ABC (アバカビル) は過敏症を起こしやすい。NNRTI の過敏症は軽症から中等度が多く、投与開始後 2～3 週前後に多く見られる⁵⁾。高度肝機能異常を伴う重度の場合は直ちに投与を中止すべきである。ABC 過敏症は内服者の 2～3%で、90%以上が内服開始後 6 週間以内に発生し、発熱・疲労感・胃腸症状や呼吸器症状を伴い、致死的となる場合もある。HLA-B*5701 と強い相関があるため¹¹⁾、治療開始前に HLA (human leukocyte antigen) タイピング検査が推奨されているが、白人に比べてアジア・ヒスパニック系では HLA-B*5701 保有者が 0.1～2%と少ないため、必ずしも必要とはされていない。しかし小児、特に乳児における過敏症の臨床像や発症率は十分に判明しておらず、使用には注意を要する。

6. 腎機能障害

TDF (フマル酸テノホビル) による急性尿細管壊死や Fanconi 症候群などが多数報告されている。TDF の腎毒性の主体は尿細管機能低下であり、一部の患者では尿細管におけるリンや低分子タンパクの再吸収低下が進行する¹²⁾。二次性徴が完了していない小児では骨塩量への影響が懸念されるため、TDF の使用は原則 Tanner Stage 4 以上の年長者に限られる。

VI 薬剤耐性

HIV 遺伝子の変異速度が速く、抗 HIV 薬がウイルスを十分に抑制できないと、残存ウイルスに薬剤耐性変異が発生する。薬剤耐性の検査としては、薬剤の標的酵素の責任遺伝子

のアミノ酸配列を解析する genotyping と、さまざまな濃度の薬剤を投与してウイルス培養を行い、ウイルス増殖阻止能を測定する phenotyping の 2 種類がある。Phenotyping ができる施設は国内でも限られているが、genotyping は 2006 年 4 月 1 日より保険適用となった。一般に薬剤耐性検査は、以下のタイミングで行うことが推奨される⁵⁾。

- ① 診断時 (急性感染症例を含む)。
- ② 治療開始時、再開時。
- ③ 抗 HIV 療法中にウイルス学的効果が失われた場合 (一旦検出感度以下に到達後、再びウイルス量が 1,000 コピー/mL 以上に上昇した場合)。
- ④ 治療開始後のウイルス抑制が不十分な場合 (3～6 カ月経過しても血中ウイルス量が 1,000 コピー/mL 以下に達しない場合)。
- ⑤ 母子感染予防開始時。

VII 心理的・社会的問題

1. 服薬アドヒアランス

HIV の治療で最も重要なのは、アドヒアランス (きちんと薬を飲み続けること) である。抗 HIV 薬は HIV を抑えることはできるが消滅することはできず、患者は薬を半永久的に飲み続ける必要がある。しかも、服薬率が 95% 以上を維持することが大切だが、小児では意外に難しい。以下の諸点に注意する必要がある。

- ① 保護者の教育 (特に HAART の初回治療の重要性)。
- ② 家族や関係者、医療チーム全体で感染児を支援する。服薬表の記録。
- ③ 治療開始直後の数カ月の綿密なフォローアップ。
- ④ 苦い薬を避ける。苦痛なく飲める方法の

ABC (アバカビル)

TDF (フマル酸テノホビル)

HLA (human leukocyte antigen)