

NRTIによる ミトコンドリア障害

重篤な副作用としての乳酸アシドーシスと
最近報告されたギラン・バレー症候群に類似した経過及び症状

d4T（一般名サニルブジン、製品名ゼリット®カプセル）は、HAARTの第一選択薬として、その忍容性の高さから最も多く処方されているヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬（NRTI）の一つです。米国において2002年2月、ごく稀ではあるが重篤な副作用として新たに報告されたギラン・バレー症候群に類似した経過及び症状（GBS類似症候）ならびに、乳酸アシドーシスについて注意喚起を促すドクターレターが出され、日本の添付文書もその内容を反映した改訂が行われました。これらの副作用はNRTIのDNA合成阻害作用によるミトコンドリア障害と推察されますが、予知や対処法などまだ明らかでない点が多く、今後発表される知見に注目すべきであると思われます。

そこで今回、我が国においてHIV/AIDS治療に携わっておられる先生方に、これらの副作用につきご討議頂きました。

岡 慎一（国立国際医療センター）

高田 昇（広島大学）

福武勝幸（東京医科大学）

松下修三（熊本大学）

（50音順）



プリストル・マイヤーズ株式会社

乳酸アシドーシス、ギラン・バレー症候群に類似した経過及び症状(GBS類似症候)

乳酸アシドーシスとは、ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬(NRTI)に共通して認められる副作用で、稀(1.3件/1,000例・年との報告あり¹⁾)ではあるが重篤である。GBS類似症候とは、d4Tを含む多剤併用療法において今回新たに報告された副作用で、乳酸アシドーシスとの関連性が示唆されており、共にミトコンドリア障害によるものと推察されている。

なお、GBSは原疾患であるHIV感染症でも生じるため、原疾患によるものか、薬剤性かを鑑別する必要があるが、その判別はしばしば困難である。

乳酸アシドーシス、GBS類似症候での留意点

乳酸アシドーシスは、すべてのNRTIで警告が発せられている。
GBS類似症候は、d4Tを含む療法で報告されており、死亡例も含まれる。
GBS類似症候は、d4T投与開始4～30ヵ月後に発現した。
GBS類似症候をきたした多くの症例では、それに先行して発現の数日から数週間前より、乳酸アシドーシスを示唆する徴候(倦怠感、嘔気、嘔吐、腹部不快感)があった。
前駆症状が疑われたときに乳酸値のモニタリングを行い、早期発見に努めることが重要である。
前駆症状が疑われたら、治療の変更を行う前に乳酸値のモニタリングをすべきである。
日頃より患者から体調の変化などを注意深く聞くべきである。

GBS類似症候とは？

- ・急激に上行する運動神経筋障害で、筋力低下や麻痺を伴う
- ・経過・症状はギラン・バレー症候群に類似する
- ・d4Tを含む併用療法で発現の報告があり、若干の死亡例も含まれる
- ・乳酸アシドーシスとの関連も示唆されており、ミトコンドリア障害と考えられる

ミトコンドリア障害とは？

NRTIはHIVの逆転写酵素のみならず、弱いながらヒトミトコンドリアのDNA合成酵素も阻害するため、NRTIを長期に投与するとミトコンドリア障害が起こる。

乳酸アシドーシスや脂肪肝(全NRTI)、ミオパチー(AZT)、末梢神経障害(ddC, ddl, d4T)などは、ミトコンドリア障害による副作用と考えられている。

乳酸アシドーシス/GBS類似症候の前駆症状及び検査値異常

乳酸アシドーシスの場合，下表の前駆症状及び検査値異常がみられる。いずれも乳酸アシドーシスに特異的ではないが，長期に服用していく間にこれらの症状が新たに出現したり，あるいは今までと異なったり増強するようであれば，注意が必要である。長期服用患者では，自覚症状に十分注意を払うべきである。またGBS類似症候も乳酸アシドーシスとの関連が示唆されているので，d4T服用患者では運動神経障害に注意すべきである。

一般的な前駆症状及び検査値異常
・ 倦怠感
・ 嘔気 ± 嘔吐
・ 腹部不快感
・ 説明不能の体重減少
・ 呼吸数の増加および頻脈
・ AST(GOT)上昇，ALT(GPT)上昇，血清アミラーゼの上昇
・ 腫大した脂肪肝
新しく報告された症状
・ 上行性神経筋脱力(GBS類似症候)

乳酸アシドーシス/高乳酸血症の予知

前駆症状



乳酸値を測定する

上記前駆症状及び検査値異常がみられた場合，乳酸値を測定し，対処法を検討する(3ページ・フローチャート図²参照)。

乳酸アシドーシス/高乳酸血症とは？

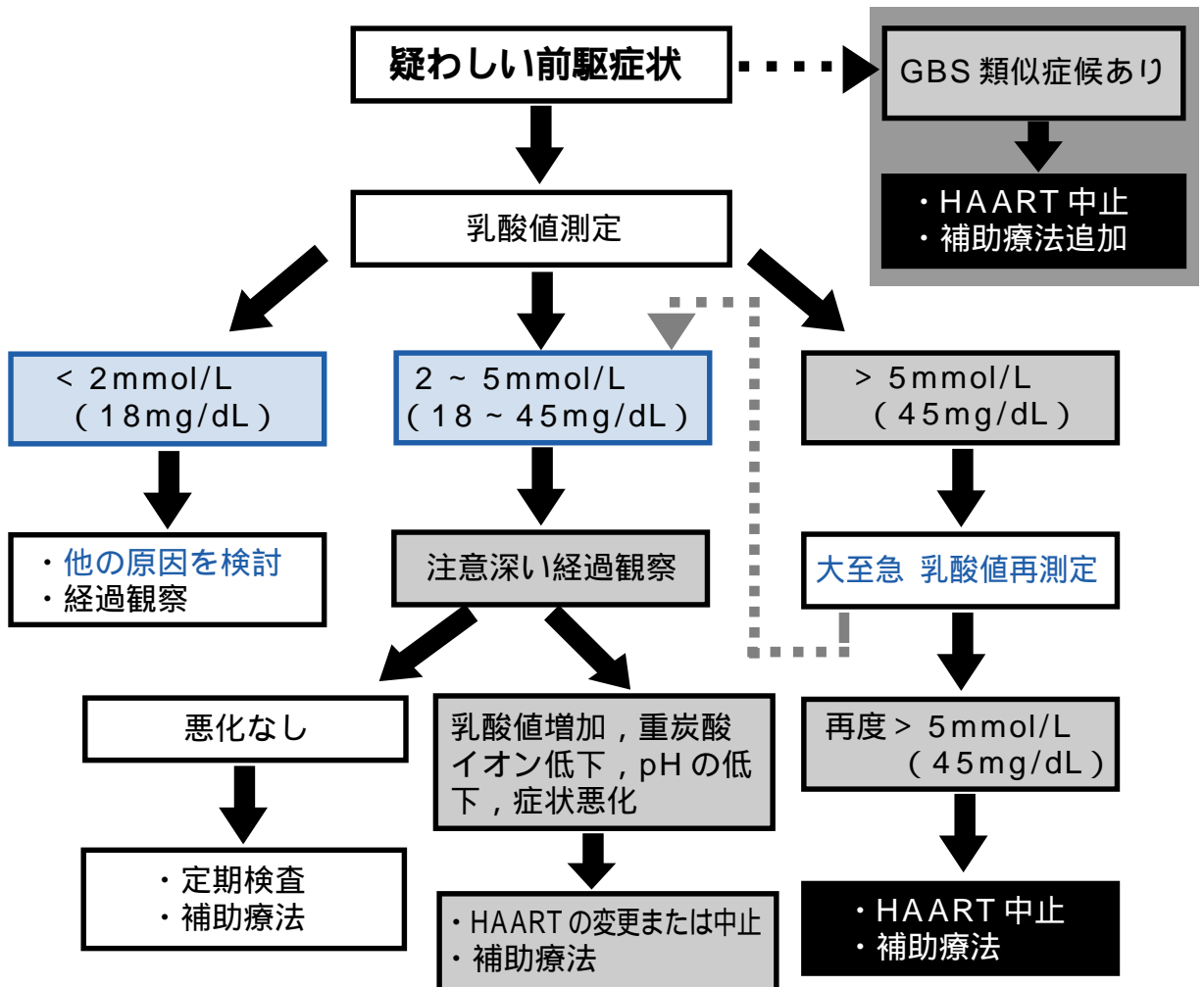
- ・ 無症候性高乳酸血症：NRTI投与患者と同程度に未治療患者でも報告がある
- ・ 症候性高乳酸血症：アシドーシスを起すことなく，乳酸値上昇。腹痛，嘔気，嘔吐などを伴う
- ・ 乳酸アシドーシス：すべてのNRTIで報告されている致死的アシドーシス

乳酸値 5 mmol/L(45mg/dL)，pH < 7.25，重炭酸イオン < 20 mmol/L，アニオンギャップ > 16

GBS類似症候と末梢神経障害との相違点

末梢神経障害は，手足のしびれや痛みといった知覚神経のみの障害であるのに対し，GBS類似症候では，知覚神経のみならず運動神経の障害(筋力低下や麻痺，重症例では呼吸困難など)が起こることが特徴的である。

前駆症状が認められ、乳酸値上昇を疑った場合のフローチャート



Brinkman K. *AIDS* 15: 795-797, 2001を改変

LOD(乳酸酸化酵素)法による

基準値(成人)

0.44 ~ 1.78 mmol/L (4 ~ 16 mg/dL)

mg/dL(現行単位)から mmol/L(SI単位)への換算係数は0.111

血漿乳酸値 5 mmol/L(45mg/dL), pH < 7.25(アシドーシス)で
予後不良といわれる

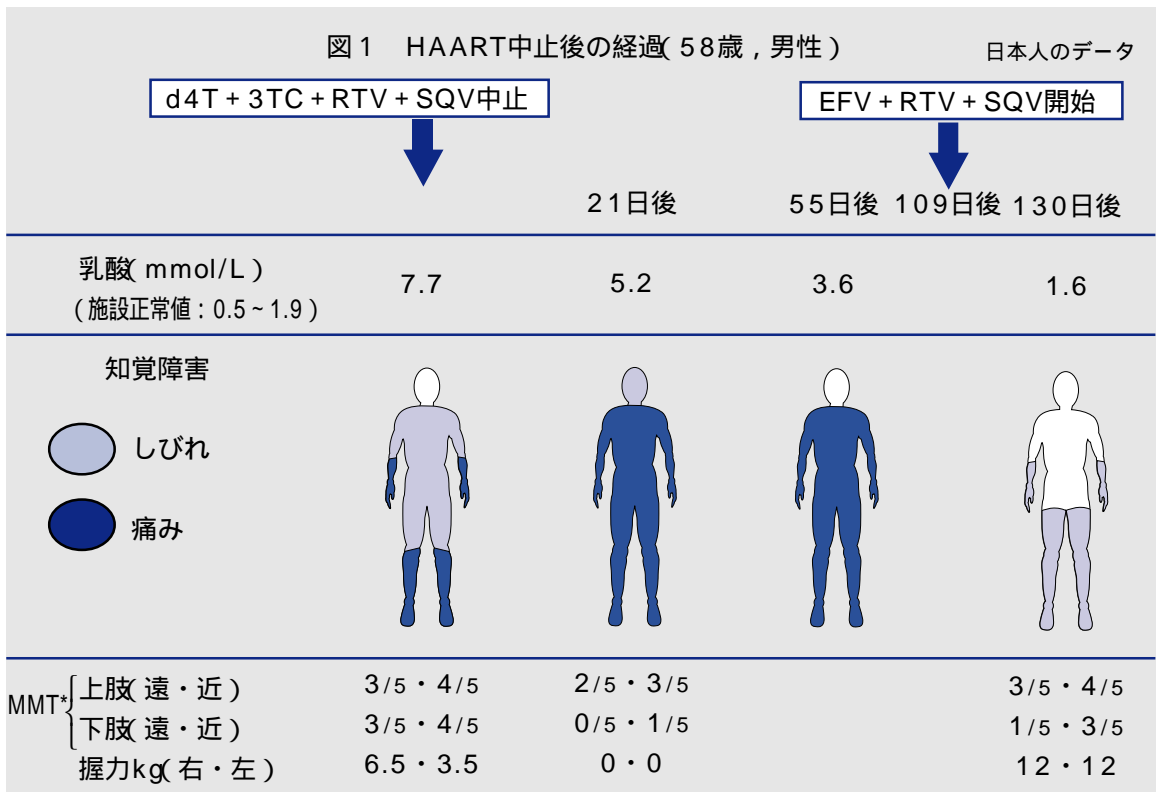
乳酸アシドーシス/高乳酸血症における対処法/治療

疑わしい前駆症状があれば、乳酸値により対処法を検討する(3ページ・フローチャート図²参照)。乳酸値が2 mmol/L(18mg/dL)未満であれば他の原因を検討する。2 ~ 5 mmol/L(18~45mg/dL)なら、注意深い経過観察や定期的に乳酸値のモニタリングを実施し、症状の悪化や乳酸値の増加傾向が認められる場合は、NRTIの変更や補助療法を考慮すべきである。一方、5 mmol/L(45mg/dL)以上を示す場合は、大至急乳酸値を再度モニタリングし、また5 mmol/L(45mg/dL)以上であればHAARTそのものを早急に中止する。患者は入院させ症状の増悪を未然に防ぐ必要がある。また前駆症状としてGBS類似症候を呈している場合、HAARTは早急に中止すべきである。なお対処法は確立されておらず、専門家に助言を求めることも必要であろう。

対処法に関する問い合わせ先は6ページを参照ください。

高乳酸血症によってHAARTを中止した後の経過

高乳酸血症により、HAARTを中止した1症例の経過を図1³)に示した(58歳、日本人男性)。抗HIV薬の投与により乳酸値が高値を示し、知覚障害が認められたため、HAARTを中止した。中止後21日目に乳酸値は低下したものの、神経症状は上行性に増悪した。同症例はその後徐々に回復した。



*徒手筋力テスト(Manual Muscle Test)

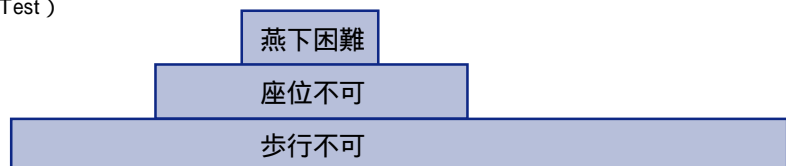
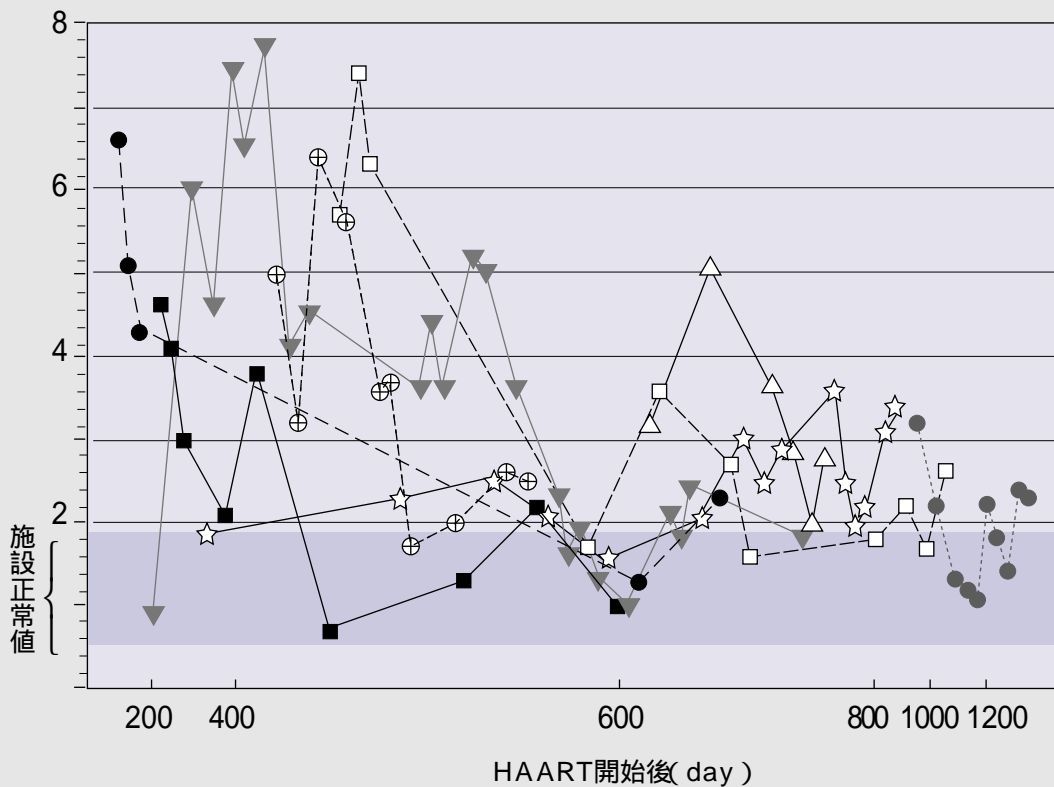


図2³⁾にHAART中止後における乳酸値の変化(n=8)を示した。HAART開始後、乳酸高値を認めるまで平均456日であった。うち5例は中止後、乳酸値が最高となり、乳酸値が正常化するまで平均92日を要した。HAARTを中止すれば乳酸値は概ね低下するが、中止後もしばらく上昇しつづける例もあるので、注意が必要である。なお、3ページのフローチャートでは、乳酸値が5 mmol/L (45mg/dL)より高い場合に中止とあるが、図2のように患者の臨床症状の進行度合いにより5 mmol/L未満でも中止する場合がある。

乳酸値
(mmol/L)

図2 HAART中止後の乳酸値の変化(n=8)

日本人のデータ



治療開始から乳酸高値を認めるまで 平均456日(232~945)

最高乳酸値 平均5.5mmol/L(3.2~7.7)

(5名は中止後に最高値)

治療中止後乳酸値が正常化するまで 平均92日(28~143)

< 参考文献 >

- 1 Fortgang IS, *Am. J. Gastroenterol.* 90 : 1433 - 1436, 1995
- 2 Brinkman K, *AIDS* 15 : 795 - 797, 2001
- 3 国立国際医療センター資料

< 対処法に関する問い合わせ先 >

国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター http://www.acc.go.jp/accmenu.htm	TEL. 03-3202-7181(代)
広島大学医学部附属病院 エイズ医療対策室 http://www.aids-chushi.or.jp/index.html	TEL. 082-257-5581(直)
東京医科大学 臨床検査医学講座 (同講座内)厚労省エイズ治療薬研究班 http://www.ijjnet.or.jp/aidsdrugmhw/	TEL. 03-3342-6111(代) FAX. 03-3340-5448
熊本大学エイズ学研究中心(コンサルテーションプログラム) http://aidstr.caids.kumamoto-u.ac.jp/	TEL. 096-373-6536(代)

< 副作用の情報提供についてご協力ください >

ブリストル・マイヤーズ株式会社 安全管理部	TEL. 03-5323-8385	FAX. 03-5323-8389
株式会社日本アルトマーク*	TEL. 03-5695-6404	FAX. 03-3249-5265

*HIV感染症治療薬を製造・販売している製薬メーカーが共同で行っている市販後調査(HRD共同調査)の受託会社

< ゼリット[®] , ヴァイデックス[®]に関する問い合わせ先 >

ブリストル・マイヤーズ株式会社 学術情報室	TEL. 03-5323-8355	FAX. 03-5323-8358
-----------------------	-------------------	-------------------



ブリストル・マイヤーズ株式会社

学術情報室

TEL. 03-5323-8355 FAX. 03-5323-8358