

1 脂質異常症 / 心血管障害の疫学

HIV 陽性者における脂質異常は血清脂質の異常（高トリグリセライド血症、高 LDL コレステロール血症、低 HDL コレステロール血症）および体脂肪分布の変化（脂肪萎縮：lipoatrophy と内臓脂肪蓄積：lipohypertrophy）が主要な病態である。HIV 陽性者 17852 名（うち 81% が抗 HIV 薬にて治療中）のうち、22.2% に高コレステロール血症 ($>240\text{mg/dL}$)、25.7% に低 HDL コレステロール血症 ($<35\text{mg/dL}$)、33.8% に高トリグリセライド血症 ($>200\text{mg/dL}$)、25.4% に体脂肪分布の変化を認めている。さらにこれらの脂質異常の割合は、抗 HIV 薬による治療期間が長くなるにつれて増加し、2000/2001 年の調査ではメタボリック症候群の比率が 19.4% であったのに対し、2006/2007 年では 41.6% に増加している。

ART により長期療養時代に入り安定状態にある HIV 陽性者にとって、今後は AIDS 発症よりも心血管疾患 (cardiovascular disease:CVD) が生命予後に大きな影響を与える可能性がある。HIV 陽性者における心血管障害発生率は陰性者と比べて高いと言われており、米国におけるコホート研究では、HIV 陽性者の心筋梗塞発生率は 11.13 件/1000 人/年と陰性者 (6.98 件/1000 人/年) に比べて有意に高かった。また、プロテアーゼ阻害薬 (protease inhibitor:PI) に対する曝露 1 年あたりの心筋梗塞の相対発生率は 1.16(95% CI 1.10 ~ 1.23) であったのに対し、非核酸系逆転写酵素阻害薬 (non-nucleoside reverse inhibitor:NNRTI) に対する曝露 1 年あたりの相対発生率は 1.05(95% CI 0.98 ~ 1.13) であり、長期の抗 HIV 療法、特にプロテアーゼ阻害薬の使用は冠動脈疾患のリスクになるものと推察される。特にロピナビル/リトナビル (LPV/r) による心筋梗塞に対する相対危険率は複数の大規模解析により、1.13/年 (95% CI 1.05 ~ 1.21)、1.38/年 (95% CI 1.10 ~ 1.74) と特に心筋梗塞のリスクが高い報告されている。また、SMART study による解析結果では、治療継続群と治療中断・再開群との比較において、治療中断・再開群で冠動脈疾患のリスクが上昇する（オッズ比 1.6）という結果があり、抗 HIV 療法の中断も危険因子の一つとされている。

2 脂質異常症 / 心血管障害の病態・成因

HIV 陽性者における脂質代謝の変化は① HIV 感染（腫瘍壊死因子による LPL 合成抑制→高トリグリセライド血症）② ART(antiretroviral therapy) の副作用 ③体脂肪分布の変化 ④アディポカインの異常 ⑤宿主の遺伝的要因など複数の要因によって引き起こされる。

ART の薬剤としては、アタザナビル (atazanavir:ATV) 以外の PI、核酸系逆転写酵素阻害薬 (nucleoside reverse transcriptase inhibitor:NRTI)、NNRTI によって引き起こされ、インテグラーゼ阻害薬は脂質への影響が少ない。抗 HIV 薬使用開始後 2 ~ 6 か月以内に ART による血清脂質の異常が認められる。NRTI のジダノシン (didanosine:d4T)、AZT やアバカビル (abacavir:ABC)、エムトリシタビン (emtricitabine:FTC)、NNRTI のエファビレンツ (efavirenz:EFV) も脂質代謝に影響を及ぼす。

HIV 陽性者における心血管障害は① HIV 感染（慢性炎症）② ART による脂質異常症 ③ ABC による心筋梗塞 ④喫煙などの要因によって引き起こされる。HIV 陽性者の喫煙率は米国におい

て米国全体の喫煙率 (19.8%) に対して、2 ～ 3 倍高く、日本人男性を対象とした報告でも 52% と日本人男性全体 (36.8%) に比して高い。

3 脂質異常症 / 心血管障害の対処法

LDL コレステロールの上昇、HDL コレステロールの低下は CVD 発症のリスク因子である。また、報告により異なるが高トリグリセライド血症も CVD と関連していると考えられる。

(1) 生活習慣の是正

禁煙、食事・運動療法による脂質異常症、高血圧、糖尿病といった生活習慣病のコントロールを行う。

(2) ART 薬の変更

PI の RTV と NRTI の d4T が最も高 LDL コレステロール血症、トリグリセライドを上昇させると言われており、薬剤変更も検討する。

(3) 脂質異常症治療薬

日本には現在 ART 施行中の HIV 陽性者に対する脂質代謝のガイドラインは存在しないため、日本動脈硬化学会の「動脈硬化性疾患予防のための脂質異常症治療ガイド 2018 年版」を基準として治療を行う。

脂質異常症治療薬としては、スタチン製剤が使用されることが多いが、ART 施行中の HIV 陽性者においては抗 HIV 薬、特に PI や EFV との相互作用に留意する必要がある。シンバスタチン (リポバス[®]) は併用禁忌、アトルバスタチン (リピトール[®])、ロスバスタチン (クレストール[®]) は併用注意、プラバスタチン (メバロチン[®])、フルバスタチン (ローコール[®]) は比較的安全とされている。プラバスタチン (メバロチン[®]) はダルナビル (darunavir:DRV) と相互作用があるため、DRV と併用する時のみ最小量から開始する必要がある。コレステロール吸収阻害薬であるエゼチミブ (ゼチーア[®]) も効果的である。

トリグリセライドに関しては、フィブラート製剤が使用される。ベザフィブラート (ベザトール[®]) は、スタチン製剤と相互作用があるため併用禁忌になっており注意が必要であるが、フェノフィブラート (リピディル[®]) は併用可能である。

■参考文献■

- 1) HIV 感染症と AIDS の治療 vol.2:41-48, 2011
- 2) HIV 感染症と AIDS の治療 vol.1:25-30, 2010
- 3) HIV BODY AND MIND vol1, 2012
- 4) Friis-Møller N et al. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients-association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study. AIDS 17: 1179-1193, 2003.
- 5) Worm SW et al. High prevalence of the metabolic syndrome in HIV-infected patients: impact of different definitions of the metabolic syndrome. AIDS 24: 427-435, 2010.
- 6) Triant VA et al. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. J clin Endocrinol Metab 92: 2506-2512, 2007.
- 7) Friis-Møller N et al. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. N

Engl J 256: 1723-1735, 2007.

- 8) El-Sadr WM et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. N Engl J med 355(22): 2283-2296, 2006.
- 9) 日本動脈硬化学会：動脈硬化性疾患予防のための脂質異常症治療ガイド．2018 年版．日本動脈硬化学会，2018.
- 10) 日本動脈硬化学会：動脈硬化性疾患予防ガイドライン．2017 年版．日本動脈硬化学会．
- 11) Mooser V et al. Antiretroviral therapy-associated hyperlipidemia in HIV disease. Curr Opin Lipidol 12: 313-319, 2001.
- 12) Ahmed MH et al. The safety and effectiveness of statins as treatment for HIV-dyslipidemia: the evidence so far and the future challenges. Expert Opin Pharmacother 13: 1901-1909, 2012.
- 13) DHHS: Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents (<http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>).

(血液内科 長谷川 祐太 2021.03)