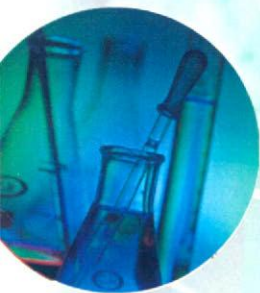


20072700/B



厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業  
平成17-19年度 総合研究報告書

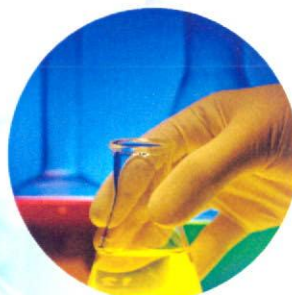
# HIV診療ネットワークを活用した 診療連携の利活用に関する研究



主任研究者 菊池 嘉

国立国際医療センター  
エイズ治療・研究開発センター

平成20(2008)年3月



平成 17-19 年度  
厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業

HIV 診療ネットワークを活用した  
診療連携の利活用に関する研究

—平成 17-19 年度 総合研究報告書—

主任研究者 菊池 嘉

平成 20(2008)年 3 月

## 目次

### 総括研究報告書

#### HIV 診療ネットワークを活用した診療連携の利活用に関する研究 .....5

主任研究者： 菊池 嘉（国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター 臨床研究開発部長）

分担研究者： 秋山 昌範（東京医科大学 医療情報学講座 客員教授）

山本 隆一（東京大学大学院情報学環 准教授）

木内 貴弘（東京大学医学部附属病院医療情報ネットワーク研究センター 教授）

高橋 紘士（立教大学コミュニティ福祉学部 教授）

横内 清光（文教大学情報学部広報学科 教授）

岩本 愛吉（東京大学医科学研究所  
先端医療研究センター感染症分野・感染免疫内科 教授）

橋本 康昭（東京都荒川区福祉部介護保険課介護給付係 係長）

岡村 牧男（特定非営利活動法人ネットワーク医療と人権 理事）

#### 刊行物一覧 .....17

#### HIV 診療支援ネットワークを活用した診療連携の利活用に関する研究

HIV 診療支援システム現状調査 .....35

#### A-net セキュリティ監査報告書 .....57

#### HIV 診療支援ネットワークを活用した診療連携の利用に関する 報告書 .....109

## HIV 診療ネットワークを活用した 診療連携の利活用に関する研究 (H17-エイズ-一般-001)

主任研究者：

菊池 嘉

国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター 臨床研究開発部長

分担研究者：

秋山 昌範

東京医科大学 医療情報学講座 客員教授 (17年度主任研究者 18-19年度分担研究者)

山本 隆一

東京大学大学院情報学環 准教授 (17-19年度分担研究者)

木内 貴弘

東京大学医学部附属病院医療情報ネットワーク研究センター 教授 (17-19年度分担研究者)

高橋 紘士

立教大学コミュニティ福祉学部 教授(17年度分担研究者)

横内 清光

文教大学情報学部広報学科 教授(17年度分担研究者)

岩本 愛吉

東京大学医科学研究所  
先端医療研究センター感染症分野・感染免疫内科 教授 (19年度分担研究者)

橋本 康昭

東京都荒川区福祉部介護保険課介護給付係 係長 (19年度分担研究者)

岡村 牧男

特定非営利活動法人ネットワーク医療と人権 理事 (19年度分担研究者)

## 研究要旨

平成 17 年から 3 カ年の期間で当研究班は始動したが、初年度の主任研究者である秋山昌範が異動により、2 年目より、菊池 嘉に引き継いだ。そのため、2 年目より、臨床側に考え方がシフトし始め、更に最終年度の本年は、使用状況を分析し、使われなくなった現状を重要視し、次期システムが如何にあるべきかの討議を班会議で行った。

HIV 訴訟の和解協議から発している診療支援ネットワークシステムであるので、稼働の停止を提言することは班研究としてはありえない。しかし、秋山主任研究者の先行研究でも指摘されていたように、ネットワークの老朽化は事実であり、現状のシステムでは、もはやスムーズな運用は不可能であると平成 17 年から 19 年にかけての 3 カ年の結論としては、厳しいことを申し上げざるを得ないところである。残念ながら、約 10 年前に導入されたシステムであるので、パフォーマンスの相対的な低下は事実であり、患者数の増えた多忙な診療現場で、二重のカルテシステムの存在となるようなものでは、運用は続かない。

次年度以降、同様の研究が存続するのであれば、現場の臨床医の意見もくみ入れた、抜本的なシステムの改善、再構築が喫緊の課題であると考えられた。

### A. 研究目的

HIV 診療ネットワーク (A-net) は、HIV 訴訟における和解勧告の所見に基づき、HIV 診療支援を行うために、全国のエイズ拠点病院をコンピューターネットワークで結ぶシステムとして平成 10 年 11 月より試験運用が始まり、翌 11 年 11 月より本格運用に移行した。

運用当初は登録患者数が伸びたが、ここ数年は、利用者・患者登録とも増えない、利活用されていない状況が目立ってきた。利用が減りつつある現状を分析し、活用されるネットワークとなるためには、いかにすべきか検討する。

### B. 研究方法

A-net 保守センターからのデータに基づき、A-net の利用状況を調査し、最近の使用状況を把握する。

HIV の患者登録がされている豪州での登録体制を視察し、将来的に本邦における登録体制へ提言をする。

18 年度の当班の研究で、現行の A-net のセキュリティが強固であることが示されたが、今年度は、一般のクリニックで使用されている院内 LAN で稼働しているカルテシステムを、インターネット上で運用する運用実験を試みた。

### C. 研究結果

平成 19 年度末の A-net の利用者は 511 名であった。平成 17 年初に 500 名の大台に乗せてから、暦年で 3 年間の間に、わずか 11 名新規登録に留まった。今年度の増加は唯一 1 名であった (図 1)。

施設別ユーザー数は、国立国際医療センター、国立病院機構 4 ブロック、国立病院機構拠点病院、非国立病院機構拠点病院で、軒並み減少したが、非国立病院機構ブロックで新規ユーザーが加入し、当研究班からの呼びかけによる微増となった (図 2)。しかし、全体としては最終的には 210 名まで減少した。

稼働施設数に関しては、平成 19 年度始めには、109 施設であったが、年度末の 20 年 3 月には 103 施設に落ち込み、国立病院機構および非国立病院機構とわず減少傾向を認めた（図 3）。

患者経過登録数（受診してデータが登録された累積患者登録数）は、今年度初めの平成 19 年 4 月には 31,203 件であり、年度末 20 年 3 月には 33,287 件と 1 年間に 2000 件強のデータが増加したが、一人あたりの受診に換算すると微々たるものであった（図 4）。

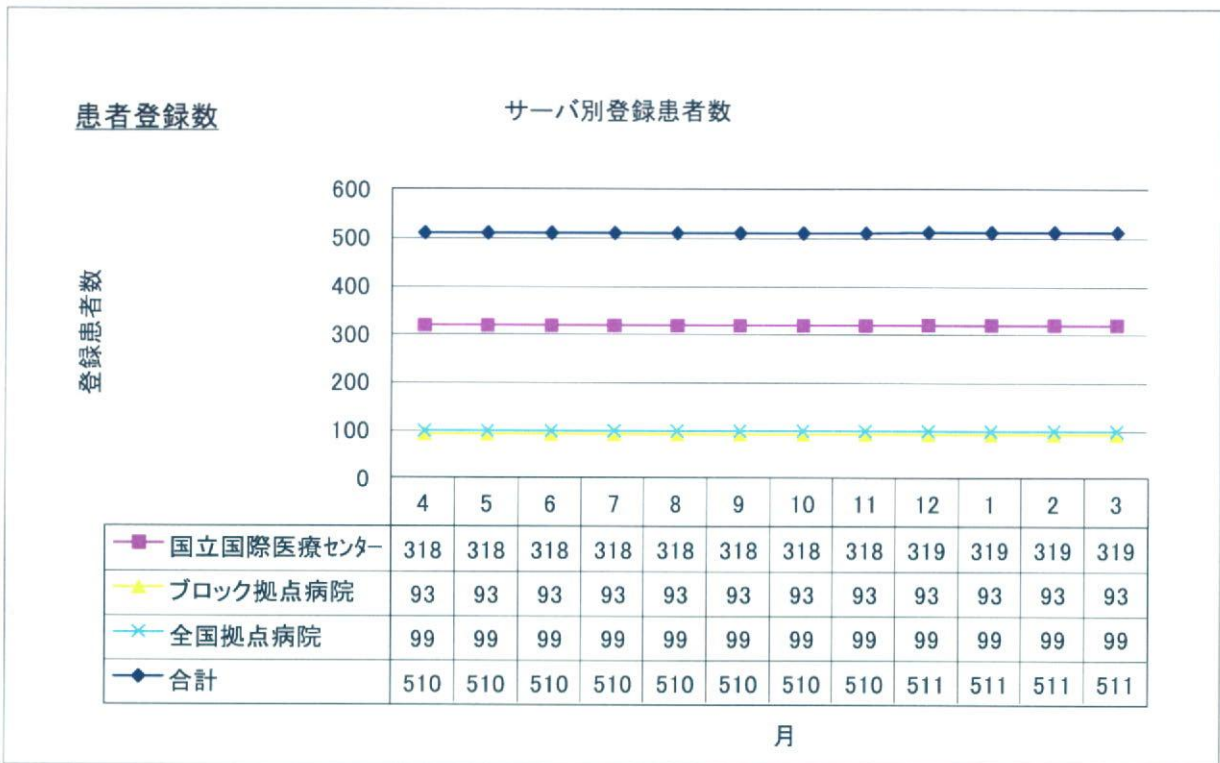


図 1

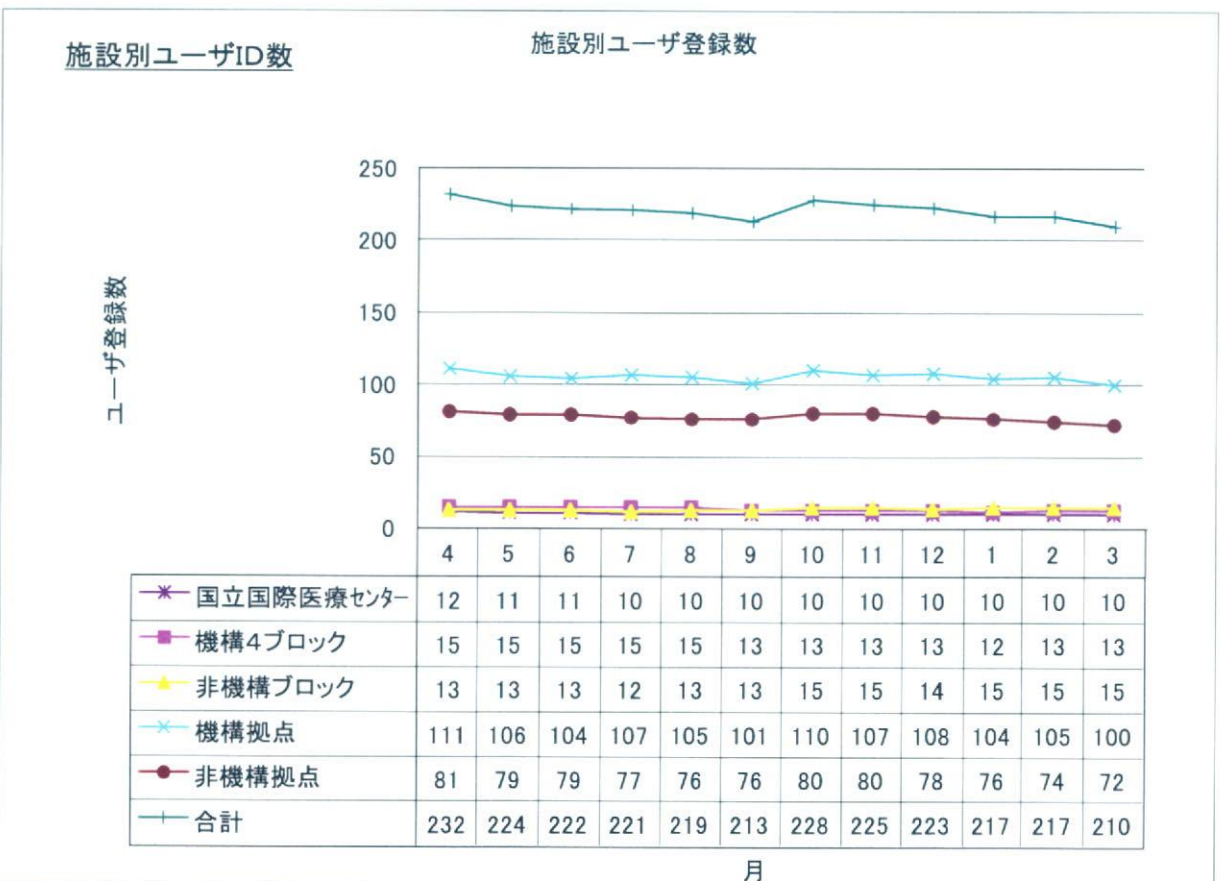


図 2

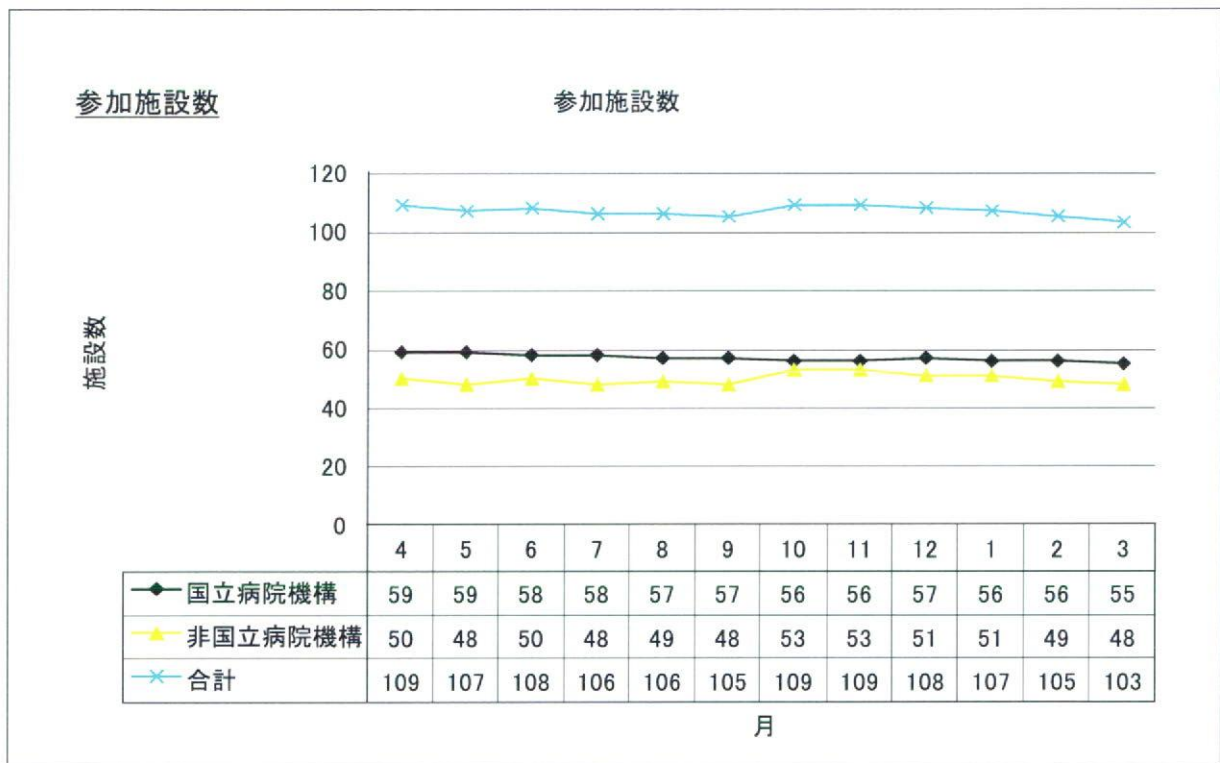


図 3

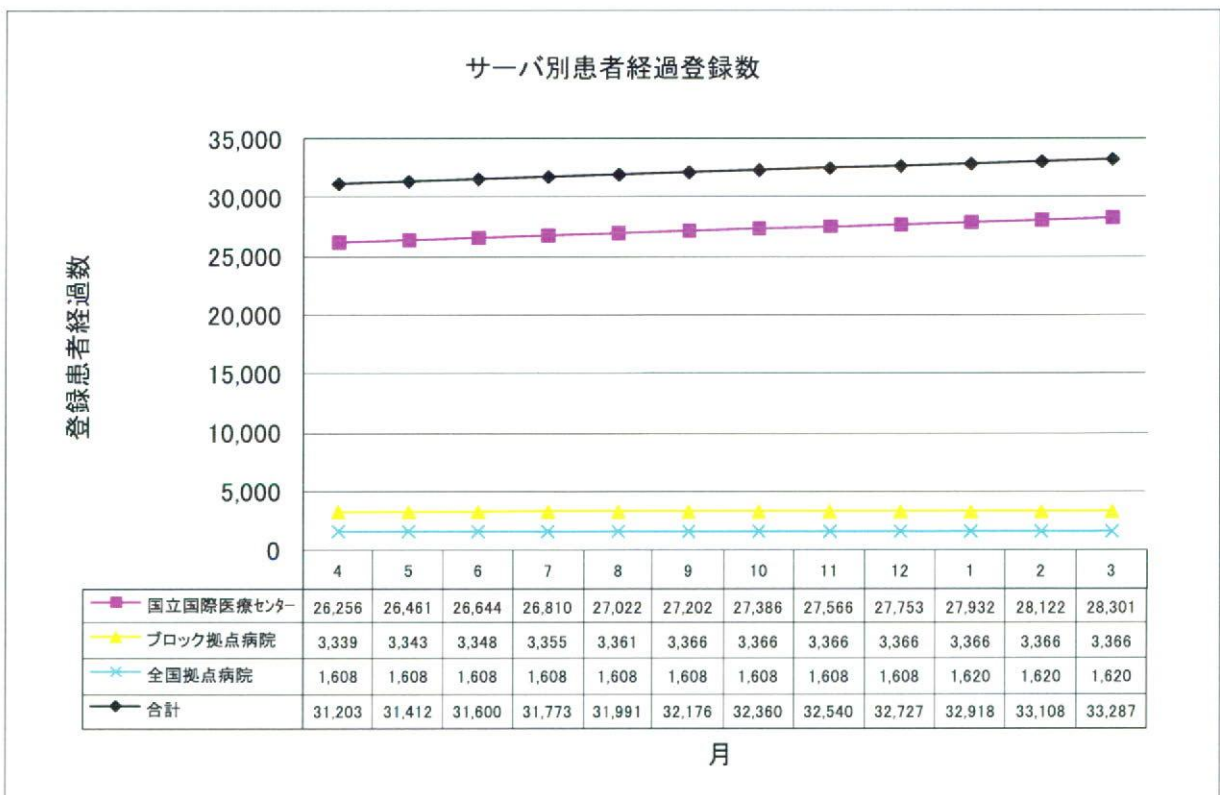


図 4

豪州での HIV 感染者情報は、シドニーにある National Centre in HIV Epidemiology and Clinical Research (NCHECR) に集積されていた。重点的な病院を受診した患者データが、連結可能匿名化された状態で、NCHECR に紙ベースで報告され、登録用紙を NCHECR で入力しデータベース化されていた。未記載の項目があると、担当した医療施設に問い合わせ、未実施であったのか、記載漏れなのかなどもチェックされ、いわゆる粒度の整ったデータが集積されていた。この患者データベースには、すべての患者がデータ化されているのではなく、ある一定の比率で感染が新たに判明した新規感染者の中から抽出された患者のデータが経時的に集積されていくシステムであった。中央の NCHECR で扱われるデータは、施設から匿名化されて提出されており、疫学情報に資する情報収集であると言うことで、患者同意は不要であると判断されていた。

MyProdoc（ノーバメデイコ社製）という一般開業医の院内 LAN の環境下で使用されているカルテシステムをインターネット上で運用し、実証実験を行った。詳細は、別添の資料内にあるが、セキュリティーを担保しながらの運用は非常に難しく、利便性とセキュリティーは相反するものであり、今後もさらなる検討が必要であった。

## D. 考 察

A-net の利用状況を年次的に見ていくと、平成 17 年 1 月に 500 人の大台に乗ったが、その後の約 3 年間で、増加した登録患者数は僅かに 11 名であり、この 1 年間の増加数は唯一 1 名であった。A-net を導入している医療機関で、患者データ結果を紙運用で実施している施設は、今年度調査は行っていないが、おそらく僅少であろう。HIV 診療を積極的に受け入れている施設では、既に診療システムが電子化され、オーダーリングシステムや、更に進んだ施設では電子カルテシステムが施行され、外部のインターネットへ専用回線を用いて接続し、その情報を閲覧したりする手間を省いて、院内のシステムでデータの閲覧から臨床行為が入力できる状況となり、導入当初活躍した、A-net のデータ閲覧機能も近年では使用されていない状況が予想された。約 10 年前に導入されたシステムであり、また当時購入したハードを使い続けているため、パフォーマンスが悪く、使用されない悪循環が更に助長されていることが推測された。

豪州の HIV 患者データシステムは、新規感染者をある一定の比率で登録し、登録された患者のデータは経年的に継続フォローアップされていた。その方式は、現行の A-net 患者登録と同様で、登録した後はデータが蓄積されるシステムであった。しかし、ネットワーク上で入力されるのではなく、患者が受診している施設から匿名化されてデータが紙ベースで中央へ送付され、中央の機関でデータが電子的に登録されるシステムであった。登録されるデータは、受診日、CD4、HIV ウイルス量、血算、生化学と処方内容、副作用の有無、日和見疾患の有無など多岐にわたっていたが、未記載の項目はがあった場合には、中央のデータ管理センターから施設登録 ID 番号によって問い合わせが行き、未実施なのか、記載漏れなのかが明確に確かめられ、粒度の整ったデータベースが構築されていた。疫学情報に資するものであるとの判断から、個人情報には匿名化されているので、個々の症例で同意説明は行われていなかった。疫学検討をする場合は、なるべく均等に症例を網羅的にエントリーすることが望ましいが、本邦においては、将来的にも同意取得の問題が残されるか検討が必要であると考えられた。

## E. 結 論

A-net はもはや、活用されていない状況が明らかになってきており、蓄積される情報にも偏りが見受けられ、年間一人あたりのデータ増加数は 4 個あまりで、データの収集も滞りがちである。パフォーマンスの悪さから利用が落ちているし、近年の臨床施設では施設ごとの診療システムでデータ閲覧は十分であり、別のネットワークシステムを立ち上げてまで、A-net を参照する必要は無くなりつつあると言える。

しかしながら、原告団の和解協議から発している、診療支援ネットワークシステムは稼働してこそ責務を果たすものであり、抜本的な改良が求められている。

次年度以降は臨床医の参加も増やし、患者が希望し、かつ医療従事者も利用する気持ちになれる新システム構築が急務であると結論される。

現行のシステムのように、多岐にわたるデータを遍く集める考え方から、HAART のコントロールの指標である、CD4 数と HIV ウイルス量と。内服薬剤の変遷、副作用情報、AIDS 指標疾患の存在のみに限り、簡素化したデータ収集をおこない、粒の揃ったデータから疫学的な情報を解析できるシステムの構築を次年度以降目指したい。



## F. 健康危険情報

なし。

## G. 研究発表

## 1. 論文発表

- 1) Gatanaga H, Yazaki H, Tanuma J, Honda M, Genka I, Teruya K, Tachikawa N, Kikuchi Y, Oka S. HLA-Cw8 primarily associated with hypersensitivity to nevirapine. *AIDS*(correspondence) 21:64-265, 2007.
- 2) Honda M, Yogi A, Ishizuka N, Genka I, Gatanaga H, Teruya K, Tachikawa N, Kikuchi Y, Oka S. Effectiveness of subcutaneous growth hormone in HIV-1 patients with moderate to severe facial lipoatrophy. *Intern Med* 46:359-362, 2007.
- 3) Koike K, Tsukada K, Yotsuyanagi H, Moriya K, Kikuchi Y, Oka S, Kimura S. Prevalence of coinfection with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus in Japan. *Hepato Res* 37:2-5, 2007.
- 4) The ESPRIT Research Group (Kikuchi Y, Takano M, Oka S as members of Japan National Trial Coordinating Center). Predictors of CD4 count change over 8 months of follow up in HIV-1-infected patients with a CD4 count >300 cells/ $\mu$ l who were assigned to 7.5 MIU interleukin-2. *HIV Med* 8:112-123, 2007.
- 5) Gatanaga H, Yazaki H, Tanuma J, Honda M, Genka I, Teruya K, Tachikawa N, Kikuchi Y, Oka S. HLA-Cw8 primarily associated with hypersensitivity to nevirapine. *AIDS* 2007 Vol.21 (264-265).
- 6) Tanuma J, Fujiwara M, Teruya K, Matsuoka S, Yamanaka H, Gatanaga H, Tachikawa T, Kikuchi Y, Takiguchi M, Oka S. HLA-A\*2402-restricted HIV-1-specific cytotoxic T lymphocytes and escape mutation after ART with structured treatment interruptions. *Microbes Infect.* 10(6):689-698, 2008.
- 7) 菊池 嘉. HIV, HTLV-1 透析患者の検査値の読み方 黒川清監修. 日本メディカルセンター, p315-317, 2007.
- 8) Gatanaga H, Tachikawa N, Kikuchi Y, Teruya K, Genka Y, Honda M, Tanuma J, Yazaki H, Ueda A, Kimura S, Oka S. Urinary beta2-microglobulin as a possible sensitive marker for renal injury caused by tenofovir disoproxil fumarate. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 22(8):744-748, 2006.
- 9) Masaki N, Imamura M, Kikuchi Y, Oka S. Usefulness of elastometry in evaluating the extents of liver fibrosis in hemophiliacs coinfecting with

hepatitis C virus and human immunodeficiency virus. *Hepato Res.* 35:135-139, 2006

## 2. 学会発表

- 1) 島谷倫次、矢野邦夫、菊池嘉、高山義浩、白阪琢磨、中野真人、鈴木謙二、岡慎一. エブジコム錠 (ラミブジン/硫酸アバカビル) の日本人 HIV 感染症患者を対象とした薬物動態調査. 第 21 回日本エイズ学会. 広島. 11 月. 2007.
- 2) 湯永博之、矢崎博久、田沼順子、本田美和子、源河いくみ、立川夏夫、菊池嘉、岡慎一、木村哲. 過去 5 年間に新規に診断された未治療 HIV-1 感染者の HIV-1 サブタイプと薬剤耐性変異 日本内科学会総会 2007 年 4 月
- 3) 湯永博之、田沼順子、矢崎博久、本田美和子、源河いくみ、照屋勝治、立川夏夫、菊池嘉、白阪琢磨、木村哲、岡慎一. 日本人とザンビア人における cytochrome P450 2B6 の遺伝子型と抗 HIV-1 薬 efavirenz の血中濃度の比較、およびその減量投与 日本感染症学会総会 2007 年 4 月
- 4) 本田美和子、仲村秀太、後藤耕司、柳沢邦雄、渡辺恒二、神村麻穂子、渡辺珠代、本田元人、塚田訓久、田沼順子、矢崎博久、湯永博之、照屋勝治、立川夏夫、菊池嘉、岡慎一. 高齢 HIV 感染者に高率に起こった lopinavir/ritonavir との関連を疑う不整脈の検討. 第 21 回日本エイズ学会総会、広島、11 月、2007
- 5) 田沼順子、齊藤可奈、後藤耕司、柳沢邦雄、仲村秀太、神村麻穂子、渡辺恒二、渡邊珠代、本田元人、塚田訓久、本田美和子、湯永博之、照屋勝治、立川夏夫、菊池嘉、岡慎一. 初回治療として TDF/3TC を含む抗レトロウイルス療法を実施した HBe 抗原陽性 HIV 患者の臨床経過. 第 21 回日本エイズ学会学術集会、広島、12 月、2007
- 6) 矢崎博久、後藤耕司、仲村秀太、柳沢邦雄、神村麻穂子、渡辺恒二、渡辺珠代、本田元人、田沼順子、塚田訓久、本田美和子、湯永博之、照屋勝治、立川夏夫、菊池嘉、岡慎一. 当院での初回療法で使用された抗 HIV 薬の変遷と FPV 投与者の経過について. 第 21 回日本エイズ学会総会、広島、11 月、2007
- 7) 本田元人、後藤耕司、仲村秀太、柳沢邦雄、神村麻穂子、渡辺珠代、塚田訓久、矢崎博久、田沼順子、本田美和子、湯永博之、照屋勝治、立川夏夫、菊池嘉、岡慎一. 日本人 HIV 患者における abacavir 関連 Hypersensitivity Reactions の発現頻度. 第 21 回日本エイズ学会総会、広島、11 月、2007

- 8) 立川夏夫、柳沢邦雄、後藤耕司、神村麻穂子、渡辺珠代、渡辺恒二、本田元人、矢崎博久、田沼順子、本田美和子、湯永博之、照屋勝治、菊池嘉、中村秀太、塚田訓久、岡慎一、AIDS リンパ腫(diffuse large B-cell lymphoma)18例の臨床的特徴の検討. 第21回日本エイズ学会総会、広島、11月、2007
- 9) 渡辺珠代、安岡彰、後藤耕司、柳沢邦雄、仲村秀太、神村麻穂子、渡辺恒二、本田元人、塚田訓久、矢崎博久、田沼順子、本田美和子、湯永博之、照屋勝治、立川夏夫、菊池嘉、岡慎一、当院におけるHAART時代のHIV日和見合併症の動向. 第21回日本エイズ学会総会、広島、11月、2007
- 10) 神村麻穂子、後藤耕司、柳沢邦雄、仲村秀太、渡辺珠代、本田元人、塚田訓久、田沼順子、矢崎博久、本田美和子、湯永博之、照屋勝治、立川夏夫、菊池嘉、岡慎一、抗HIV療法naïve患者124例におけるAtazanavirの治療成績. 第21回日本エイズ学会総会、広島、11月、2007
- 11) 林田庸総、湯永博之、菊池嘉、岡慎一、Efavirenzの血中濃度に関わるCYP2B6の遺伝子多型についての解析. 第21回日本エイズ学会学術集会・総会、広島、11月、2007
- 12) 中村秀太、柳沢邦雄、後藤耕司、神村麻穂子、渡辺珠代、渡辺恒二、本田元人、矢崎博久、田沼順子、塚田訓久、本田美和子、湯永博之、照屋勝治、立川夏夫、菊池嘉、岡慎一、当センターにおける急性HIV感染症96例の臨床検討. 第21回日本エイズ学会総会、広島、11月、2007

## H. 知的所有権の出願・取得状況

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

## 平成 18 年度

## 研究発表

## 主任研究者

菊池 嘉

和文

1. 菊池 嘉. 針刺し事故後の対応. 治療. 88(12):2979-2983, 2006.
2. 菊池 嘉. エビデンスが明瞭な推奨治療とそれに準じた代替療法. 薬局 57 (10) : 11-17. 2006.

## 口頭発表

1. 菊池 嘉. 「最近の ACC における HIV の動向、治療」第 1 回岐阜 HIV-AIDS 研究会 2006 年 2 月岐阜
2. 菊池 嘉. 「HIV 感染症の現状と問題点」第 4 回熊本 HIV 感染症フォーラム 2006 年 7 月熊本
3. 菊池 嘉. 「HIV 感染者に置ける性感染症」第 6 回信州性感染症 (STD) 研究会 2006 年 9 月松本
4. 菊池 嘉. 「HIV の最近の治療」第 11 回日本神経感染症学会 2006 年 11 月伊勢

## 分担研究者

秋山昌範

- 1) Akiyama M. , A Medical Information System as ERP(Enterprise Resource Planning) for the Hospital Management. Medinfo. 11:1502
- 2) 秋山昌範. 医療・福祉分野における検討アプローチ. 平成 16 年度研究開発委員会新産業研究部会報告書. ENAA2004-04(4), 126-128, 2005
- 3) 秋山昌範. 米国の医薬品・医療材料バーコード事情. 医科器械学 75(4):33, 2005.
- 4) 秋山昌範. 医療機関における利活用モデル. 医薬品業界における電子タグ実証実験報告書. 平成 16 年度エネルギー使用合理化電子タグシステム開発調査事業. 290-292, 2005.
- 5) 秋山昌範. リスクマネジメントのための情報技術. 医療情報管理者講座テキスト【第 1 版】136-146, 2005
- 6) 秋山昌範. 1-3 病院内の物流と電子タグの利活用～医療における安全とトレーサビリティ～. 消費財メーカー履歴情報週及システム調査研究報告書. 医薬品・医療材料トレーサビリティ調査研究委員会. 13-18, 2005
- 7) 秋山昌範. 医療行為発生時点管理システム (POAS: Point of Act System) を用いた医療機能評価～正確な実施記録を収集するためのユビキタス・サービス・プラットフォーム～. 医療情報学 25(Suppl.): 17-18, 2005.
- 8) 秋山昌範: 電子カルテ実施記録を用いたリスクマネジメントのためのデータマイニング. 医療情報学 25(Suppl.): 370-372, 2005.
- 9) 秋山昌範. ジャビック・ジャーナル No. 3. 医療現場における IT 化の現状と展望～バーコードとリアルタイム情報処理技術による医療プロセス管理～. 日本医薬情報センター. 東京 67-77, 2005.
- 10) 秋山昌範. 医療行為発生時点管理システム (POAS:Point of Act System) を用いた医療機能評価～正確な原価計算に基づく費用算定～. 日本皮膚科白書第 103 回日本皮膚科学会総会記念改訂版. 日本皮膚科学会. 東京 1-14, 2005.
- 11) 秋山昌範: 医療情報 (第 2 版)-医療情報システム編-. 電子カルテと地域医療ネットワーク. 日本医療情報学会. 篠原出版新社. 東京. p138-142. 2005.
- 12) 秋山昌範. 宮本正喜: 医療情報 (第 2 版)-医学・医療編-. 消化器の機能と疾患. 日本医療情報学会. 篠原出版新社. 東京. p85-89. 2005.
- 13) 秋山昌範: 看護情報管理論. 医療事故を防ぐための情報技術. 日本看護協会出版会. 東京. p110-121. 2005.

## 木内貴弘

- 1) Kosuge T, Kiuchi T, Mukai K, Kakizoe T for the Japanese Study Group of Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer (JSAP). A multicenter randomized controlled trial to evaluate the effect of adjuvant cisplatin and 5-fluorouracil therapy after curative resection in cases of pancreatic cancer. *Japanese Journal of Clinical Oncology* 36:159-165, 2006
- 2) Sano Y, Adachi M, Kiuchi T, Miyamoto T. Effects of nebulized sodium cromoglycate on adult patients with severe refractory asthma. *Respiratory Medicine* 100:420-433, 2006
- 3) Matsuba H, Kiuchi T, Tsutani K, Uchida E, Ohashi Y: The Japanese perspective on registries and a review of clinical trial process in Japan. *Clinical Trial Registries - Practical Guide for Sponsors and Researchers of Medicinal Products*. Birkhäuser Verlag, 83-106, 2006
- 4) Kawai S, Hashimoto H, Kondo H, Murayama T, Kiuchi T, Abe T: Comparison of Tacrolimus and Mizoribine in a Randomized Double-Blind Controlled Study in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Journal of Rheumatology* 33 (11):2153-2161
- 5) 木内貴弘、中島範宏、吉田謙一. 異状死症例データベースの構築と運用. *病理と臨床* 24 (7):753-756, 2006
- 6) 吉田謙一、木内貴弘. ビクトリア州法医学研究所における事故予防と医療関連死調査の取り組み. *判例タイムズ* 1209, 54-59, 2006
- 7) 木内貴弘、青木則明. UMIN とヘルスリテラシー. *体の科学* September (250):68-71, 2006
- 古川裕之、石川洋一、大津洋、小出大介、木内貴弘. 臨床試験データの電子的伝達の標準化に関するアメリカ合衆国視察訪問 一米国視察報告より. *月刊薬事* 48 (11):1769-1778, 2006
- 8) 木内貴弘. 臨床試験登録の現状と今後. *日本臨床血液学会雑誌* 47 (7):564-570, 2006
- 9) 木内貴弘. 情報システムの活用とセキュリティ. *臨床試験の進め方*, 南江堂 118-121, 2006

## 山本隆一

- 1) 大江和彦、山本隆一. 電子カルテシステムにおける情報浸潤の問題とアクセス制限のあり方の検討. *医療情報学*, 24, suppl., 572-573, 2004.
- 2) 横山祥江、山本隆一、大江和彦、山口泉. 病院情報システムのアクセスログ解析による患者情報へのアクセスのあり方に関する分析的研究. *医療情報学*, 25, suppl., 910-911, 2005.
- 3) 吉田真弓、大江和彦、清谷哲朗、公文敦、山本隆一. 医療機関における個人情報保護法への対応策の実施状況に関する調査研究. *医療情報学*, 25, suppl., 860-963, 2005.
- 4) 大江和彦、山本隆一. 標準化・コストセキュリティから電子カルテを読み解く. *新医療*, 32, 7, 40-43, 2005.

## 平成 19 年度

## 研究発表

## 主任研究者

## 菊池 嘉

## 原著論文による発表

## 欧文

- 1) Honda M, Yogi A, Ishizuka N, Genka I, Gatanaga H, Teruya K, Tachikawa N, Kikuchi Y, Oka S. Effectiveness of subcutaneous growth hormone in HIV-1 patients with moderate to severe facial lipoatrophy. *Intern Med.* 46: 359-62, 2007
- 2) Gatanaga H, Yazaki H, Tanuma J, Honda M, Genka I, Teruya K, Tachikawa N, Kikuchi Y, Oka S. HLA-Cw8 primarily associated with hypersensitivity to nevirapine. *AIDS.* 21: 264-5, 2007

## 口頭発表

## 海外

- 1) Honda, H., Tsukada, H., Yazaki, H., Tanuma, J., Honda, M., Gatanaga, H., Teruya, K., Tachikawa, N., Kikuchi, Y., Oka, S. Low incidence of abacavir-associated hypersensitivity reaction in Japanese HIV-1 infected patients. 4<sup>th</sup> IAS conference on HIV pathogenesis, treatment and prevention. Sydney 2007

## 国内

- 1) 菊池 嘉 A ネットの現状と課題 医療安全教育セミナー2007 春期 東京
- 2) 立川夏夫、柳澤邦雄、後藤耕治、神村麻穂子、渡辺珠代、渡辺恒二、本田元人、矢崎博久、田沼順子、本田美和子、瀧永博之、照屋勝治、菊池 嘉、仲村秀太、塚田訓久、岡 慎一 AIDS リンパ腫 (diffuse large B-cell lymphoma) 18 例の臨床的特徴の検討 第 21 回日本エイズ学会学術集会・総会、2007 年、広島。
- 3) 渡辺珠代、安岡 彰、後藤耕治、柳澤邦雄、仲村秀太、神村麻穂子、渡辺恒二、本田元人、塚田訓久、矢崎博久、田沼順子、本田美和子、瀧永博之、照屋勝治、立川夏夫、菊池 嘉、岡 慎一 当院における HAART 時代の HIV 日和見合併症の動向 第 21 回日本エイズ学会学術集会・総会、2007 年、広島。
- 4) 神村麻穂子、後藤耕治、柳澤邦雄、仲村秀太、渡辺珠代、本田元人、塚田訓久、田沼順子、矢崎博久、本田美和子、瀧永博之、照屋勝治、立川夏夫、菊池 嘉、岡 慎一 抗 HIV 療法 naive 患者 124 例における Atazanavir の治療成績 第 21 回日本エイズ学会学術集会・総会、2007 年、広島。
- 5) 林田庸総、瀧永博之、菊池 嘉、岡 慎一 Efavirenz の血中濃度に関わる *CYP2B6* の遺伝子多型についての解析 第 21 回日本エイズ学会学術集会・総会、2007 年、広島。

## 木内 貴弘

## 原著論文による発表

## 和文

- 1) 木内貴弘、青木則明. 臨床試験登録制度の現状と今後. *臨床薬理.* 38(2):7S-8S, 2007
- 2) 高橋優三、浜西千秋、栗原幸男、川崎勝、犬塚裕樹、石川澄、木内貴弘、椎橋実智男、松村明、山本皓二、太田吉夫. 患者の個人情報をも医学教材に使用するにあたってのガイドライン委員会案. *医学教育* 38(3):173-177, 2007
- 3) 伊藤貴子、中島和江、ルエラ・松永、木内貴弘、吉田謙一. 英国の国立患者安全機構と“世界初”国家医療事故報告制度. *日本医事新報* (4331):76-80, 2007
- 4) 木内貴弘. 治験の電子化—医療機関内の電子化を中心に (第 3 回 DIA 総合ワークショップ講演全記録). *臨床医薬.* 23(7):597-622, 2007

## 口頭発表

## 海外

- 1) Motomura N, Takamoto S, Miyata H, Tsukihara T, Okada M, Kiuchi T. The Risk of Model of Thoracic Surgery in 4707 Cases from Single Race Nationwide Population, via Web-based Data Entry System: a First Report of 30-day and Operative Outcome Risk Model on Thoracic Aortic Surgery. Proceedings of American Heart Association Scientific Sessions 2007, 2007 (Accepted for presentation)
- 2) Aoki N, Kiuchi T. UMIN - its History and Current Status. Proceedings of the 12th World Congress on the Internet in Medicine (MEDNET 2007), Leipzig, 2007 (Accepted for presentation)
- 3) Koide D, Matsuba H, Furukawa H, Kubota K, Kiuchi T. Pharmaceutical Safety Reporting System on UMIN. MEDINFO 2007, IOS Press, P131, 2007 (CD-ROM)
- 4) Sato T, Kiuchi T, Aoki N, Watanabe H, Kubota K. Risk Management of Unapproved Drugs in Japan: An Academic Activity for Safety Data Exchange via the Internet Pharmacoepidemiology and Drug Safety (Supplement) 16: S182, 2007

## 岩本 愛吉

## 原著論文による発表

## 欧文

- 1) Hoshino, S., Sun, B., Konishi, M., Shimura, M., Segawa, T, Hagiwara, Y., Koyanagi, Y., Iwamoto, A., Mimaya, J., Terunuma, H., Kano, S., and Ishizaka, Y. Vpr in plasma of HIV-1-positive patients is correlated with the HIV-1 RNA titers. *AIDS Research and Human Retroviruses* 23:391-397, 2007.
- 2) Wichukchinda, N., Kitamura, Y., Rojanawiwat, A., Nakayama, E.E., Song, H., Pathipvanich, P., Auwanit, W., Sawanpanyalert, P., Iwamoto, A., Shioda, T., and Ariyoshi, K. The polymorphisms in DC-SIGNR affect susceptibility to HIV-1 infection. *AIDS Research and Human Retroviruses* 23:686-692, 2007.
- 3) Liu, H., Nakayama, E.E., Theodorou, I., Nagai, Y., Likanonsakul, S., Wasi, C., Debre, P, Iwamoto, A., and Shioda, T. Polymorphisms in CCR5 chemokine receptor gene in Japan. *International J. Immunogenetics*. 34: 325-335, 2007. Manuscript ID:IJIG DOI- 10.1111/j.1744-313X.2007.00694.x
- 4) Hosoya, N., Miura, T., Kawana-Tachikawa, A., Shioda, T., Odawara, T., Nakamura, T., Kitamura, Y., Kano, M., Kato, A., Hironaka, T., Hasegawa, M., Nagai, Y., and Iwamoto, A. Comparison between Sendai virus and Adenovirus vectors in induction of HIV-1 genes into human dendritic cells. In press. *J. Medical Virology*, 2007.

## Urinary $\beta_2$ -Microglobulin as a Possible Sensitive Marker for Renal Injury Caused by Tenofovir Disoproxil Fumarate

HIROYUKI GATANAGA, NATSUO TACHIKAWA, YOSHIMI KIKUCHI, KATSUJI TERUYA, IKUMI GENKA, MIWAKO HONDA, JUNKO TANUMA, HIROHISA YAZAKI, AKIHIRO UEDA, SATOSHI KIMURA, and SHINICHI OKA

### ABSTRACT

Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) is renally excreted by a combination of glomerular filtration and active tubular secretion, and its renal safety profiles have been reported based on a limited increase of serum creatinine (sCr) levels. However, renal tubular function has not previously been well monitored. We measured sCr and urinary  $\beta_2$ -microglobulin (U- $\beta_2$ MG) levels cross-sectionally in 70 patients treated with TDF [TDF(+)] and 90 patients on other antiretroviral therapy who had never been exposed to TDF [TDF(-)]. The mean U- $\beta_2$ MG was significantly higher in TDF(+) patients than that in TDF(-) patients ( $p < 0.0001$ ), though no statistical difference was detected in their creatinine clearance estimated by using the Cockcroft–Gault equation. Multivariate analysis showed that coadministration of boosted lopinavir (LPV) and patients' body weight were associated with U- $\beta_2$ MG levels in TDF(+) patients. U- $\beta_2$ MG levels were significantly higher in those who also received boosted LPV [TDF(+)/LPV(+)] ( $p = 0.0007$ ), and abnormally high levels were noted in 67.7% of them. Furthermore, in the TDF(+)/LPV(+) group, U- $\beta_2$ MG levels showed significant negative correlation with patients' body weight ( $p = 0.0029$ ) and abnormal U- $\beta_2$ MG was observed in all six patients with body weight less than 55 kg. In four patients, a rapid fall in U- $\beta_2$ MG occurred after cessation of TDF. Relative to sCr, U- $\beta_2$ MG could be a more sensitive marker of renal tubular injury caused by TDF. Boosted LPV co-administration and low body weight may be risk factors for TDF-induced renal tubular dysfunction, probably because these factors are associated with an increase in TDF concentration.

### INTRODUCTION

TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATE (TDF) is an orally bioavailable ester prodrug of tenofovir, an acyclic nucleotide analogue with activity against HIV-1, HIV-2, and hepatitis B virus. TDF is administered once daily in HIV treatment and a combination formula with emtricitabine is currently available. TDF does not have high mitochondrial toxicity compared with stavudine<sup>1,2</sup> and it does not induce a systemic hypersensitivity reaction like abacavir.<sup>3</sup> TDF is currently being prescribed for a growing number of HIV-infected patients. One concern regarding use of TDF is its renal toxicity. Several studies showed a limited incidence of renal dysfunction based on the monitoring of serum creatinine (sCr).<sup>4–7</sup> Some cases of TDF-related renal impairment have occurred in patients with underlying systemic or renal diseases.<sup>8–11</sup> However, the majority of the cases of TDF-related renal dysfunction have oc-

curred in patients without any identified risk factor.<sup>12–15</sup> Therefore, careful monitoring of renal function is necessary for the follow-up of TDF-treated patients.

TDF is excreted unchanged in the urine via a combination of glomerular filtration and active tubular secretion.<sup>16</sup> Proximal renal tubular dysfunction and Fanconi's syndrome have been reported to be associated with TDF usage.<sup>10–15,17–19</sup>  $\beta_2$ -Microglobulin is commonly measured in urine by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) or latex agglutination assay. It is freely filtered at the glomerulus and is avidly taken up and catabolized by the proximal renal tubules. Therefore, high levels of urinary  $\beta_2$ -microglobulin (U- $\beta_2$ MG) are associated with various pathological conditions involving the proximal renal tubule.<sup>20</sup> In the present study, we compared U- $\beta_2$ MG in TDF-treated patients and those on other antiretroviral treatment who had never been exposed to TDF, and assessed the suitability of U- $\beta_2$ MG as a sensitive marker of TDF-induced proximal renal

tubular injury compared with creatinine clearance (CrCl) estimated by using the Cockcroft–Gault equation.

## MATERIALS AND METHODS

### Patients

Between February 2004 and June 2005, U- $\beta_2$ MG was measured cross-sectionally in 70 TDF-treated patients and 90 patients on other antiretroviral treatments who had never been exposed to TDF in the outpatient clinic of the AIDS Clinical Center, International Medical Center of Japan. The U- $\beta_2$ MG levels were determined by latex agglutination assay. The normal range of U- $\beta_2$ MG was  $<500 \mu\text{g/liter}$ , determined by the analysis of more than 100 healthy volunteers. A signed consent form was obtained from each participant of this study.

### Statistical analysis

The sCr concentrations, body weight, CD4 count, HIV-1 viral load measured on the same day with U- $\beta_2$ MG, and duration of antiretroviral treatment were also compared. U- $\beta_2$ MG was analyzed logarithmically because U- $\beta_2$ MG levels change logarithmically in the cases of renal tubular dysfunction and logarithmic analysis compensated the skewed distribution of U- $\beta_2$ MG levels in the patients who had never been exposed to TDF [distribution skewness: U- $\beta_2$ MG, 2.971;  $\log(\text{U-}\beta_2\text{MG})$ , 0.412]. CrCl was calculated using the Cockcroft–Gault equation, which estimates CrCl on the basis of sCr level, body weight, and sex of the patient.<sup>21</sup> All data were expressed as mean  $\pm$  SD. Differences between groups were examined for statistical significance using the Student's *t*-test. Correlations between values were examined using the Pearson's correlation coefficient and the Fisher's *z* transformation. Multivariate least-squares linear regression was used to assess the associations of multiple factors with high U- $\beta_2$ MG level. A *p* value less than 0.05 denoted the presence of statistical significance. Statistical analysis was performed using StatView software (SAS Institute).

## RESULTS

### Patients

Between February 2004 and June 2005, U- $\beta_2$ MG was measured in 70 TDF-treated patients [TDF(+) group] and 90 patients on other antiretroviral therapy who had never been exposed to TDF [TDF(-) group]. No enrolled patient was taking renal toxic drugs such as ganciclovir or adefovir. In both groups, the HIV-1 RNA loads were less than 400 copies/ml in more than 90% of the patients, suggesting that most patients maintained excellent adherence (Table 1). Most of the analyzed patients were Asian, and around 90% were males. There were no significant differences in age, body weight, CD4 cell count, sCr level, and duration of antiretroviral treatment between TDF(-) and TDF(+) groups.

### High U- $\beta_2$ MG in TDF-treated patients

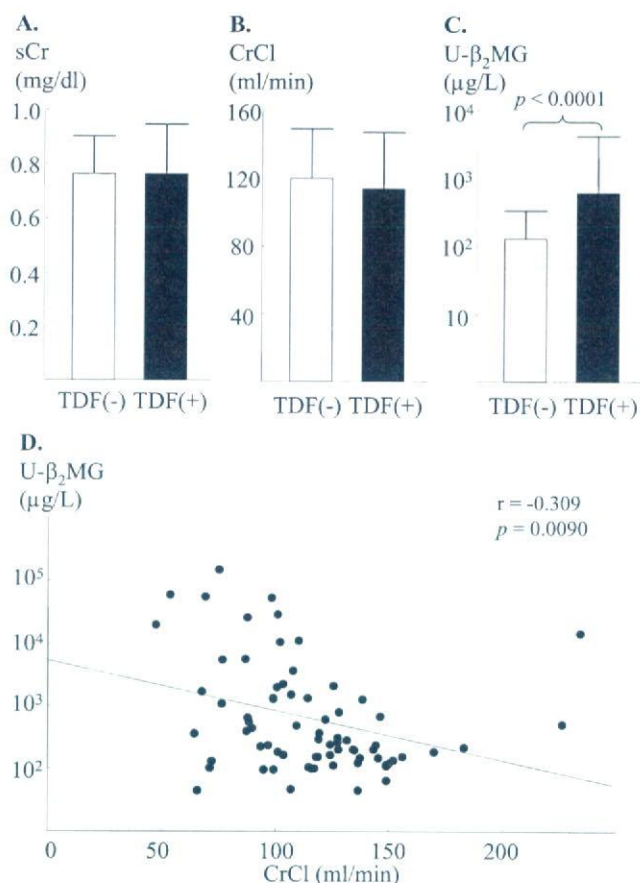
U- $\beta_2$ MG was measured at least 1 month after the introduction of TDF treatment in TDF(+) patients and the introduction of antiretroviral therapy in TDF(-) patients. TDF(+) patients had significantly higher logarithmic values of U- $\beta_2$ MG than TDF(-) patients [ $2.79 \pm 0.85$  vs.  $2.09 \pm 0.43$  ( $\log(\mu\text{g/liter})$ ),  $p < 0.0001$ ], though there was no significant difference in sCr ( $0.76 \pm 0.18$  vs.  $0.76 \pm 0.15$  mg/dl) and in estimated CrCl ( $114.2 \pm 34.3$  vs.  $120.0 \pm 29.8$  ml/min) between the two groups (Fig. 1A–C). Thirty of 70 (42.9%) TDF(+) patients had abnormally high U- $\beta_2$ MG levels ( $>500 \mu\text{g/liter}$ ), although abnormal sCr ( $>1.1$  mg/dl) and abnormal CrCl ( $<90$  ml/min) was observed in only 3 and 11 of them, respectively. There was no significant relation between the duration of TDF treatment and U- $\beta_2$ MG values in the TDF(+) group. Six patients had abnormally high U- $\beta_2$ MG values within 3 months after the initiation of TDF treatment. In the TDF(-) group, logarithmic U- $\beta_2$ MG values showed a normal distribution and abnormally high U- $\beta_2$ MG values were observed in only 7 of 90 (7.8%). Eleven of the TDF(-) patients had abnormal CrCl and only one TDF(-) patient with compromised CrCl showed abnormal U- $\beta_2$ MG values. There was a significant negative correlation between CrCl

TABLE 1. DEMOGRAPHIC AND CLINICAL CHARACTERISTICS OF ENROLLED PATIENTS

Characteristics	TDF (-) (n = 90)	TDF (+) (n = 70)
Sex, no. (%) male	83 (92.2)	61 (87.1)
Ethnicity, no. (%)		
Asian	84 (93.3)	69 (98.6)
White	1 (1.1)	1 (1.4)
African	3 (3.3)	0 (0)
Half Hispanic half Asian	2 (2.2)	0 (0)
Age, mean $\pm$ SD (years)	40.4 $\pm$ 9.9	42.1 $\pm$ 12.3
Body weight, mean $\pm$ SD (kg)	64.3 $\pm$ 10.2	61.6 $\pm$ 9.1
CD4 cell count, mean $\pm$ SD (cells/mm <sup>3</sup> )	461.9 $\pm$ 199.8	437.4 $\pm$ 224.0
HIV-1 RNA load, no. (%) $<400$ copies/ml	82 (91.1)	64 (91.4)
Serum creatinine level, mean $\pm$ SD (mg/dl)	0.76 $\pm$ 0.15	0.76 $\pm$ 0.18
Duration of ART, <sup>a</sup> mean $\pm$ SD (months)	40.2 $\pm$ 30.7	56.6 $\pm$ 30.8
Duration of TDF, mean $\pm$ SD (months)	Not applicable	13.0 $\pm$ 9.2

<sup>a</sup>ART, antiretroviral therapy.





**FIG. 1.** Renal function of 90 TDF(-) and 70 TDF(+) patients. sCr (A), CrCl estimated by using Cockcroft-Gault formula (B), and U- $\beta_2$ MG values (C) were compared between 90 TDF(-) (open bar) and 70 TDF(+) (closed bar) patients. Means and SDs are indicated with bars and horizontal lines, respectively. Logarithmic U- $\beta_2$ MG values of 90 TDF(+) patients are plotted against CrCl estimated by using the Cockcroft-Gault formula (D). The regression line is also shown.

and U- $\beta_2$ MG values in the TDF(+) group ( $r = -0.309$ ,  $p = 0.0090$ ) (Fig. 1D) though it was not significant in the TDF(-) group, which suggests renal insufficiency observed in TDF(+) patients was specifically associated with renal tubular damage.

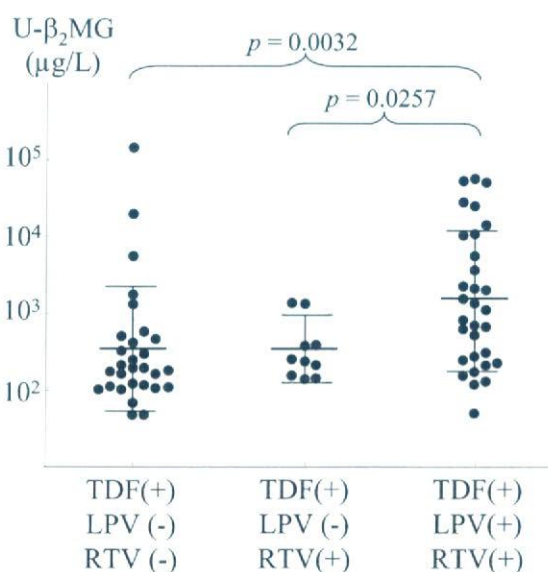
#### Co-administration of boosted LPV as a risk factor

According to the results of a pharmacokinetic study,<sup>22</sup> TDF exposure was increased by 32% when administered with lopinavir (LPV)/ritonavir (RTV) therapy, compared with TDF monotherapy, which can be considered to accelerate TDF-induced renal injury. In order to analyze the effect of coadministration of RTV-boosted LPV on TDF-induced renal tubular damage, we classified TDF(+) patients into three subgroups by the usage of LPV and RTV, and compared their U- $\beta_2$ MG values; those who did not receive LPV or RTV at the time of measurement of U- $\beta_2$ MG [TDF(+)LPV(-)RTV(-) group,  $n = 29$ ], those on RTV-boosted protease inhibitor-containing treatment other than LPV [TDF(+)LPV(-)RTV(+) group,  $n = 10$ ], and those on the coadministration of RTV-boosted LPV [TDF(+)LPV(+)RTV(+),  $n = 31$ ] (Fig. 2). There was

no significant difference in U- $\beta_2$ MG values between the TDF(+)LPV(-)RTV(-) group and the TDF(+)LPV(-)RTV(+) group [ $2.50 \pm 0.78$  vs.  $2.49 \pm 0.37$  (log ( $\mu\text{g}/\text{liter}$ )),  $p = 0.966$ ], suggesting RTV coadministration had little effect on TDF-induced renal injury. However, the U- $\beta_2$ MG values of TDF(+)LPV(+)RTV(+) patients [ $3.17 \pm 0.89$  (log ( $\mu\text{g}/\text{liter}$ ))] were significantly higher than those in the TDF(+)LPV(-)RTV(-) group ( $p = 0.0032$ ) and those in the TDF(+)LPV(-)RTV(+) group ( $p = 0.0257$ ), and abnormally high levels were noted in 67.7% of TDF(+)LPV(+)RTV(+) patients, indicating that boosted LPV coadministration accelerated renal damage by TDF. There were no significant differences in CrCl among the three groups, suggesting that estimated CrCl is less sensitive in detecting TDF-induced renal injury than U- $\beta_2$ MG.

#### Low body weight as a risk factor

When multivariate least-squares linear regression was used to assess the multiple factors including age, body weight, CD4 cell count, and TDF usage, TDF usage was a most significant factor associated with a high U- $\beta_2$ MG value (partial regression coefficient = 0.477,  $F = 46.7$ ). In order to identify other risk factors associated with TDF-induced renal injury, the multiple factors including age, body weight, CD4 cell count, duration of TDF treatment, and boosted LPV usage were assessed in TDF(+) patients. Boosted LPV usage had the greatest positive impact on the U- $\beta_2$ MG value (partial regression coefficient = 0.394,  $F = 12.5$ ) and patients' body weight had the second greatest impact though it was negative (partial regression coefficient =  $-0.305$ ,  $F = 6.97$ ) (Table 2). In order to confirm the effect of patients' body weight, U- $\beta_2$ MG values were plotted against patients' body weight. In the TDF(+)LPV(+)RTV(+)



**FIG. 2.** U- $\beta_2$ MG levels of TDF-treated patients and LPV and RTV usage. U- $\beta_2$ MG values were compared among three subgroups of TDF(+) patients divided by usage of LPV and RTV: 29 TDF(+)LPV(-)RTV(-) patients, 10 TDF(+)LPV(-)RTV(+) patients, and 31 TDF(+)LPV(+)RTV(+) patients. Logarithmic means and SDs are indicated with bold and thin horizontal lines, respectively.

TABLE 2. FACTORS ASSOCIATED WITH U- $\beta_2$ MG LEVEL IN TDF-TREATED PATIENTS

Factor	Partial regression coefficient	F value
Age (years)	0.131	1.19
Body weight (kg)	-0.305	6.97
CD4 cell count (cells/mm <sup>3</sup> )	-0.237	4.03
Duration of TDF (months)	0.208	3.06
LPV usage	0.394	12.5

group, U- $\beta_2$ MG levels showed significant negative correlation with patients' body weight ( $r = -0.511$ ,  $p = 0.0029$ ) and abnormal U- $\beta_2$ MG was observed in all six patients with body weight less than 55 kg (Fig. 3). In the TDF(+)-LPV(-) group including TDF(+)-LPV(-)-RTV(-) patients and TDF(+)-LPV(-)-RTV(+) patients, patients with lower body weight also tended to have higher U- $\beta_2$ MG values, albeit statistically insignificant ( $r = -0.151$ ,  $p = 0.361$ ) (data not shown). When estimated CrCl was plotted against patients' body weight, CrCl showed significant positive correlation with patients' body weight in the TDF(+)-LPV(-) group ( $r = 0.467$ ,  $p = 0.0024$ ), and patients with lower body weight also tended to have lower CrCl in the TDF(+)-LPV(+) group, albeit statistically insignificant ( $r = 0.181$ ,  $p = 0.334$ ) (data not shown).

#### Rapid fall in U- $\beta_2$ MG after cessation of TDF

Renal injury induced by TDF has been reported to be reversible after cessation of TDF.<sup>10-15,17,18</sup> To confirm this, we examined changes in U- $\beta_2$ MG over time after switching from TDF to other antiretroviral agents. During this study period, TDF was switched to other agents in four cases that had abnormally high U- $\beta_2$ MG levels before switching the treatment regimen. The U- $\beta_2$ MG levels were substantially decreased by 0.86-2.15 log at 5-8 months after switching treatment, and in one case the level was normalized (<500  $\mu\text{g/liter}$ ). Thus, as reported by other investigators,<sup>10-15,17,18</sup> TDF-induced renal injury seems reversible, as evident by changes in U- $\beta_2$ MG values.

## DISCUSSION

Renal safety of TDF has been reported based on minimal change in sCr within the normal range during TDF treatment.<sup>4-7</sup> However, we found that 30 of 70 TDF-treated patients had abnormally high U- $\beta_2$ MG while only 3 of them had abnormal sCr and only 11 had abnormal CrCl, suggesting that the incidence of renal tubular injury in TDF-treated patients is larger than previously estimated, and that U- $\beta_2$ MG can be used as a more sensitive marker of TDF-induced renal injury than sCr.

U- $\beta_2$ MG levels have been reported to be reproducible in urine samples collected from the same subjects on multiple occasions,<sup>23</sup> and its measurement is considered a useful tool for noninvasive monitoring of the renal allograft after kidney transplantation.<sup>24</sup> Measurement of urinary protein may be also helpful for monitoring TDF-induced renal injury, though its low specificity might be problematic because not only renal tubular injury but also glomerular damage such as diabetic nephropathy could increase protein excretion in the urine.<sup>20</sup> Furthermore, it was reported that proteinuria is often observed in HIV-infected patients on initial evaluation.<sup>25,26</sup> Therefore,

monitoring markers specific to renal tubular injury, such as U- $\beta_2$ MG, may be useful for HIV-infected patients treated with TDF.

Our results also showed that boosted LPV-containing treatment and low body weight were associated with high U- $\beta_2$ MG in TDF-treated patients. Surprisingly, all TDF- and boosted LPV-treated patients with body weight <55 kg had abnormally high U- $\beta_2$ MG. It is possible that boosted LPV usage and low body weight accelerate TDF-induced renal injury by increasing TDF plasma concentrations. In fact, many of the reported cases of TDF-induced renal injury have been in those treated with boosted LPV-containing regimens,<sup>10,12-15,17</sup> and Peyriere *et al.*<sup>10</sup> reported seven cases of TDF-induced renal tubular dysfunction and 6 of them had a low body weight (<60 kg). Patients with low body weight have unusually low sCr levels because creatinine is mainly derived from muscle and lean patients have disproportionately less muscle mass.<sup>27</sup> Therefore, body weight should be taken into consideration when evaluating renal function with sCr values, but this may not be sufficient for full assessment. A simple renal tubular injury is often not associated with an increase in sCr,<sup>20</sup> and mild TDF tubular toxic effects may be missed by the simple and convenient approach of the formula-based estimation of CrCl based on sCr and patient demographics. Thus, sensitive markers, such as U- $\beta_2$ MG values, may be of use in monitoring HIV-infected patients during TDF treatment, especially when boosted LPV is coadministered or the patient has low body weight.

Abnormally high U- $\beta_2$ MG levels indicate renal tubular injury, though its clinical significance in TDF-treated patients is still unknown. Recently, Gallant *et al.*<sup>5</sup> reported that TDF treat-

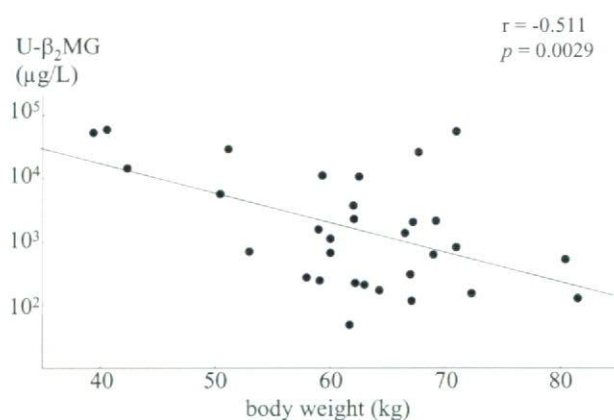


FIG. 3. U- $\beta_2$ MG values and estimated CrCl in TDF-treated patients. U- $\beta_2$ MG values of 31 TDF(+)-LPV(+) patients are plotted against patients' body weight. The regression line is also shown.

ment causes a mild decrease of bone density but this was not associated with increased frequency of bone fractures. However, persistence of renal tubular injury in TDF-treated patients may result in significant mineral loss and osteoporosis. It was reported that bone deformities and/or fractures were found in 28% of the pediatric patients with hereditary renal tubular disorders during 10 years of observation.<sup>28</sup> Only a longer trial looking at outcomes of TDF-treated patients with high U- $\beta_2$ MG levels would confirm its clinical significance. It is also possible that since most of our patients were Asians, TDF excretion might be different from that reported in other races. Our study is limited by its cross-sectional design and lack of TDF concentrations in the plasma. Prospective and longitudinal analysis of U- $\beta_2$ MG value and TDF plasma concentration in a larger cohort is warranted.

### ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank Drs. Y. Abe, K. Yokota, and J. Onda for follow-up of the patients. This study was supported in part by a Grant-in-Aid for AIDS research from the Ministry of Health, Labor, and Welfare of Japan (H15-AIDS-001).

### REFERENCES

- Biesecker G, Karimi S, Desjardins J, *et al.*: Evaluation of mitochondrial DNA content and enzyme levels in tenofovir DF-treated rats, rhesus monkeys and woodchucks. *Antiviral Res* 2003;58:217–225.
- Birkus G, Hitchcock MJ, and Cihlar T: Assessment of mitochondrial toxicities in human cells treated with tenofovir: Comparison with other nucleoside reverse transcriptase inhibitor. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:716–723.
- Hewitt RG: Abacavir hypersensitivity reaction. *Clin Infect Dis* 2002;34:1137–1142.
- Schooley RT, Ruane P, Myers RA, *et al.*: Tenofovir DF in antiretroviral-experienced patients: Results from a 48-week, randomized, double-blind study. *AIDS* 2002;16:1257–1263.
- Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, *et al.*: Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: A 3-year randomized trial. *JAMA* 2004;292:191–201.
- Izzedine H, Hulot JS, Vitteciq D, *et al.*: Long-term renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients. Data from a double-blind randomized active-controlled multicentre study. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:743–746.
- Gallant JE, Parish MA, Keruly JC, and Moore RD: Changes in renal function associated with tenofovir disoproxil fumarate treatment, compared with nucleoside reverse-transcriptase inhibitor treatment. *Clin Infect Dis* 2005;40:1194–1198.
- Coca S and Perazella MA: Acute renal failure associated with tenofovir: Evidence of drug-induced nephrotoxicity. *Am J Med Sci* 2002;324:342–344.
- Murphy MD, O’Hearn M, Katlama C, *et al.*: Fatal lactic acidosis and acute renal failure after addition of tenofovir to an antiretroviral regimen containing didanosine. *Clin Infect Dis* 2003;36:1082–1085.
- Peyriere H, Reynes J, Rouanet I, *et al.*: Renal tubular dysfunction associated with tenofovir therapy: Report of 7 cases. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;35:269–273.
- Izzedine H, Isnard-Bagnis C, Hulot JS, *et al.*: Renal safety of tenofovir in HIV treatment-experienced patients. *AIDS* 2004;30:1074–1076.
- Verhelst D, Monge M, Meynard JL, *et al.*: Fanconi syndrome and renal failure induced by tenofovir: A first case report. *Am J Kidney Dis* 2002;40:1331–1333.
- Karras A, Lafaurie M, Furco A, *et al.*: Tenofovir-related nephrotoxicity in human immunodeficiency virus-infected patients: Three cases of renal failure, Fanconi syndrome, and nephrogenic diabetes insipidus. *Clin Infect Dis* 2003;36:1070–1073.
- Schaaf B, Aries SP, Kramme E, Steinhoff J, and Dalhoff K: Acute renal failure associated with tenofovir treatment in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Infect Dis* 2003;37:e41–e43.
- Gaspar G, Monereo A, Garcia-Reyne A, and de Guzman M: Fanconi syndrome and acute renal failure in a patient treated with tenofovir: A call for caution. *AIDS* 2004;18:351–352.
- Cundy KC, Sueoka C, Lynch GR, Griffin L, Lee WA, and Shaw JP: Pharmacokinetics and bioavailability of the anti-human immunodeficiency virus nucleotide analog 9-[(R)-2-(phosphonomethoxy)proxy]adenine (PMPA) in dogs. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:687–690.
- Rollot F, Nazal EM, Chauvelot-Moachon L, *et al.*: Tenofovir-related Fanconi syndrome with nephrogenic diabetes insipidus in a patient with acquired immunodeficiency syndrome: The role of lopinavir-ritonavir-didanosine. *Clin Infect Dis* 2003;37:e174–e176.
- James CW, Steinhaus MC, Szabo S, and Dressier RM: Tenofovir-related nephrotoxicity: Case report and review of the literature. *Pharmacotherapy* 2004;24:415–418.
- Mauss S, Berger F and Schmutz G: Antiretroviral therapy with tenofovir is associated with mild renal dysfunction. *AIDS* 2005;19:93–95.
- D’Amico G and Bazzi C: Pathophysiology of proteinuria. *Kidney Int* 2003;63:809–825.
- Cockcroft DW and Gault MH: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31–41.
- Gilead Sciences: Viread [package insert] 2004.
- Ikeda M, Ezaki T, Tsukahara T, *et al.*: Reproducibility of urinary cadmium, alpha1-microglobulin, and beta2-microglobulin levels in health screening of the general population. *Arch Environ Contam Toxicol* 2005;48:135–140.
- Schaub S, Wilkins JA, Antonovici M, *et al.*: Proteomic-based identification of cleaved urinary beta2-microglobulin as a potential marker for acute tubular injury in renal allografts. *Am J Transplant* 2005;5:729–738.
- Szczzech LA, Gange SJ, van der Horst C, *et al.*: Predictors of proteinuria and renal failure among women with HIV infection. *Kidney Int* 2002;61:195–202.
- Gardner LI, Holmberg SD, Williamson JM, *et al.*: Development of proteinuria or elevated serum creatinine and mortality in HIV-infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;32:203–209.
- Daley BJ, Maliakkal RJ, Dreesen EB, Driscoll DF, and Bistrain BR: Rapid clinical assessment of kidney function based on arm muscle circumference and serum creatinine. *Nutrition* 1994;10:128–131.
- Haffner D, Weinfurth A, Manz F, *et al.*: Long-term outcome of paediatric patients with hereditary tubular disorders. *Nephron* 1999;83:250–260.

Address reprint requests to:

Hiroyuki Gatanaga  
AIDS Clinical Center, International Medical Center of Japan  
1-21-1 Toyama, Shinjuku-ku  
Tokyo 162-8655, Japan

E-mail: higtana@imcj.acc.go.jp

## □ ORIGINAL ARTICLE □

## Effectiveness of Subcutaneous Growth Hormone in HIV-1 Patients with Moderate to Severe Facial Lipoatrophy

Miwako Honda<sup>1</sup>, Akira Yogi<sup>2</sup>, Naoki Ishizuka<sup>3</sup>, Ikumi Genka<sup>1</sup>, Hiroyuki Gatanaga<sup>1</sup>, Katsuji Teruya<sup>1</sup>, Natsuo Tachikawa<sup>1</sup>, Yoshimi Kikuchi<sup>1</sup> and Shinichi Oka<sup>1</sup>

---

### Abstract

---

**Objective:** To evaluate effect of recombinant human growth hormone (rhGH) among HIV-infected adults with moderate to severe facial lipoatrophy as a side effect of long-term antiretroviral treatment.

**Design:** A prospective open-label study

**Methods:** Twenty-five HIV-1 patients with moderate to severe facial lipoatrophy who had been on antiretroviral treatment for more than 18 months were enrolled. rhGH (5 mg) was given every other day for 6 months. After treatment was completed, the participants were followed up for 6 months. Facial lipoatrophy was evaluated by computed tomography at months 0, 3, 6 and 12.

**Results:** Nearly all participants (24 of 25) completed the study. The sum of bilateral soft tissue thickness at the level of zygomatics at months 0, 3, 6, 12 were 7.23, 8.59, 8.35, 8.60 mm, respectively. There was significant improvement from baseline in month 3 ( $p=0.009$ ) and month 12 ( $p=0.021$ ). In the 6 months of follow-up, the soft tissue showed no significant decrease. Several side effects including diarrhea, arthralgia, myalgia, mastalgia and hand numbness were seen, which were self-limited and transient.

**Conclusion:** rhGH is effective and relatively safe for moderate to severe facial lipoatrophy. Its effect was sustained at least for 6 months after the cessation of rhGH.

**Key words:** HIV, antiretroviral treatment, lipoatrophy, recombinant human growth hormone

(DOI: 10.2169/internalmedicine.46.6122)

---

### Introduction

---

The prognosis of HIV-1 patients has been remarkably improved by highly active antiretroviral therapies (HAART). However, many patients have suffered from long-term adverse effects including lipoatrophy, which markedly interferes with their quality of life (1, 2). Recombinant human growth hormone (rhGH) has been used for patients with fat redistribution syndrome and has shown favorable outcomes in trunk, limbs or lipid profile (3-5). Among this syndrome, a significant percentage of patients has experienced facial lipoatrophy, which has one of the strongest impacts on their quality of life (6, 7). This prospective study was undertaken to focus on the effect of subcutaneous growth hormone in HIV-1 patients with moderate to severe facial lipoatrophy.

---

### Method Patients

---

The study was designed as a pilot, non-randomized prospective open-label study for HAART induced lipoatrophy. Patients who have been treated with HAART for more than 18 months with moderate to severe facial lipoatrophy were recruited from the clinic at the AIDS Clinical Center in International Medical Center of Japan, located in the center of Tokyo. All participants were screened from July 1, 2003 through Dec 31, 2003. The grade of lipoatrophy was defined based on the criteria of the facial lipoatrophy severity scale (8) (Table 1). Based on the scale, grade I is defined as mild, grades II and III as moderate and grade IV as severe facial lipoatrophy.

Other inclusion criteria are; 1) aged 20 to 65, 2) on stable antiretroviral regimen at least 6 months prior to enrollment,

---

<sup>1</sup> AIDS Clinical Center, International Medical Center of Japan, Tokyo, <sup>2</sup> Radiology, International Medical Center of Japan, Tokyo and <sup>3</sup> Community Health and Medicine, International Medical Center of Japan, Tokyo

Received for publication July 11, 2006; Accepted for publication November 21, 2006

Correspondence to Dr. Miwako Honda, mihonda@imcj.ac.jp