

200830024A

厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業
平成20年度総括・分担研究報告書

HAARTの長期的副作用対策・ 長期予後に関する研究



研究代表者 **田邊 嘉也**
新潟大学医歯学総合病院(第二内科)
平成21(2009)年3月

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

HAARTの長期的副作用対策・長期予後に関する研究
— 平成20年度 総括・分担研究報告書 —

研究代表者 田邊 嘉也

平成21(2009)年3月

HAARTの長期的副作用対策・長期予後に関する研究

研究者名	分 担	所 属	役 職
田邊 嘉也	研究代表者	新潟大学医歯学総合病院（第二内科）	助 教
岡 慎一	研究分担者	国立国際医療センター、エイズ治療・研究開発センター、 HIV感染症	センター長
竹田 徹朗	研究分担者	新潟大学医歯学総合病院（第二内科）	助 教
安岡 彰	研究分担者	長崎大学附属病院感染制御教育センター・HIV感染症、 感染制御、真菌症	教 授
立川 夏夫	研究分担者	横浜市立市民病院	部 長
萩原将太郎	研究分担者	国立国際医療センター血液内科・造血幹細胞移植	医 長

目次

I. 総括研究報告書

HAARTの長期的副作用対策・長期予後に関する研究	6
---------------------------------	---

研究代表者：田邊 嘉也（新潟大学医歯学総合病院 助教）
 研究分担者：岡 慎一（国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター長）
 安岡 彰（長崎大学医学部・歯学部附属病院感染制御教育センター 教授）
 萩原将太郎（国立国際医療センター血液内科 医長）
 立川 夏夫（横浜市立市民病院 感染症内科）
 竹田 徹朗（新潟大学医歯学総合病院 助教）

II. 分担研究報告書

Tenofovirを含む抗HIV療法の効果と副作用の評価	10
------------------------------------	----

研究分担者：岡 慎一（国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター長）

Tenofovirによる腎尿細管障害のメカニズム	16
--------------------------------	----

研究分担者：竹田 徹朗（新潟大学医歯学総合病院 助教）

Atazanavirによる高ビリルビン血症に対するウルソデオキシコール酸の効果	28
---	----

研究分担者：安岡 彰（長崎大学医学部・歯学部附属病院感染制御教育センター 教授）

ニューモシスチス肺炎治療での減量治療法の検討	84
------------------------------	----

研究分担者：立川 夏夫（横浜市立市民病院 感染症内科）

AIDS悪性リンパ腫の自己末梢血幹細胞移植を併用したsalvage療法の検討	134
--	-----

研究分担者：萩原 将太郎（国立国際医療センター血液内科 医長）

I. 総括研究報告書

HAARTの長期的副作用対策・長期予後に関する研究

研究代表者：田邊 嘉也（新潟大学医歯学総合病院 助教）

研究分担者：岡 慎一（国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター長）

安岡 彰（長崎大学医学部・歯学部附属病院感染制御教育センター 教授）

萩原将太郎（国立国際医療センター血液内科 医長）

立川 夏夫（横浜市立市民病院 感染症内科）

竹田 徹朗（新潟大学医歯学総合病院 助教）

1. 研究目的

今回の班研究では課題を1から4にわけてそれぞれを検討し新たなエビデンスを構築していくために活動していく。Tenofovirを含む抗HIV療法の効果と副作用の評価（課題1）TDFについては特徴的な副作用である腎障害について頻度、程度を評価する。Atazanavirによる高ビリルビン血症に対するウルソデオキシコール酸の効果（課題2）ATVについては合併する高ビリルビン血症がウルソデオキシコール酸で改善するかを明らかにする。ニューモシスチス肺炎治療での減量治療の検討（課題3）HIV感染症の代表的な合併症である軽症から中等度ニューモシスチス肺炎患者がST合剤減量治療で治療可能かどうか明らかにする。エイズ悪性リンパ腫の自己末梢血幹細胞移植を併用したsalvage療法の検討（課題4）AIDS悪性リンパ腫患者において初回の化学療法に失敗した場合に「ESHAP±R後のMEAMによる自己末梢血幹細胞移植」が可能かどうかを明らかにする。

なお、課題1に付随する研究としてTDFによる尿細管障害のメカニズムを探るための取り組みを開始した。

2. 研究方法

（課題1）prospective studyかつ無作為割付、多施設共同試験とした。atazanavir/ritonavirを固定し、tenofovirとabacavirとを比較することで、tenofovirの効果と副作用を検討する方法とした。両群で240例を検討する。すでに全国21施設での倫理委員会の承認を得ており症例登録を継続している。

TDFの尿細管障害について基礎的検討を行うた

め今年度はHAARTを受け、腎障害を併発した症例の腎臓を病理学的に検討した。また、ヒト腎臓尿管由来培養細胞をいくつか収集し、近位尿管特有のトランスポーターやスカベンジャー受容体の有無をRT-PCRやウェスタンブロッティングにて検討した。（課題2）prospective studyかつ多施設共同試験とした。方法としてはatazanavirを1年以上継続している25症例を対象に、ウルソデオキシコール酸600mg/日を3ヶ月投与し、投与前、投与中、投与後の血中総ビリルビン値および抗ウイルス療法の治療効果を観察し、本剤による総ビリルビン低下効果、有害事象発生の有無、抗ウイルス療法に対する影響の有無を検討することとした。4施設において倫理委員会に諮り試験を開始している。

（課題3）Trimethoprim換算で本来のガイドライン15mg/kg/日から12mg/kg/日の段階を経て、10mg/kg/日を試みる2段階方式とすることとした。初年度でプロトコルを確定した。横浜市立市民病院では、プロトコルを倫理委員会に提出し承認されている。他に国立国際医療センター、新潟大学医歯学総合病院、川崎市立病院では、適応患者がいる場合に担当医が適切と判断する場合にST合剤の減量を行う。

（課題4）改良ESAP±rituximabによるsalvage療法を行い、部分寛解以上の治療効果が得られた症例で、MEAM療法を前処置とした自己末梢血幹細胞移植を行う。Primary endpointは2年生存率。Secondary endpointsは移植後100日目の生存率、各治療段階での寛解率、毒性の評価、採取率、生着率、CD4の数、HIVウイルス量等で判定することとした。初年度での症例登録においての問題点を考慮し本年度は、一部プロトコルの変更を行い、3月に国立国際医療センター倫理委員会の承認を得た。

(倫理面への配慮)

文科省・厚労省の疫学倫理ガイドラインに従って全ての研究を行う。研究は参加する全ての医療機関で倫理委員会の承認を得ることとする。また全ての研究結果において、個人が特定できるような情報は省いた。基礎的研究に関しても遺伝子組み換え実験を行う予定はなく、臨床検体を用いる場合でも個人名は特定できないよう十分に配慮した。

3. 研究結果

(課題1) 2008年12月1日現在の組み入れ数は、68例である。内訳は、国立国際医療センター39例、その他の19施設で29例である。EPZ群から1例グレード4の有害事象報告(脳梗塞にて入院加療)があり、安全性委員会にて検討した。

TDFの腎障害についての腎組織の検討を行いそれを日本エイズ学会にて報告した。また、ヒト腎臓尿管由来培養細胞の中でもHK-2細胞はスカベンジャー受容体であるメガリンとNHE3というトランスポーターを発現していることをウェスタンブロットング法で確認した。

(課題2) 本年からエントリーを進め、これまでに3施設から11人のエントリーが得られた。現在さらに参加者を募集中である。

中間解析は平成21年2月に行う予定であるが、これまでに前値および治療中の3回のデータが得られた6例ではURSO前値の平均が4.35mg/dLに対して、治療中の平均は3.17mg/dlと1.18の減少(P=0.054; paired T)が認められた。特に、URSO前値が5.0mg/dlを超えていた2例では治療により5未満へと低下し、治療の変更を考慮する状況から脱することができていた。

(課題3) 倫理委員会に承認を受けた施設が、まだ、1施設のみであるが、非常に興味深い経過が得られている。4例の症例が検討された。3例は横浜市立市民病院の症例である。この1例は軽症、2例は超軽症であった。

(課題4) 2008年12月までに1名の患者が登録し臨床試験を実施した。初回治療不応例であり、リツキサン併用改良ESHAP療法を施行した。3コース目の改良ESHAP後、病勢増悪のためプロトコルから離脱している。参考であるが、同レジメンをもちいた非登録患者1名を経験した。R-ESHAP3コース後に放射線療法を実施、その後にMEAMを前処置とした造血幹細胞移植療法を実施し完全寛解を維持している。

4. 考察

4つのそれぞれ独立した課題をあげて研究に取り組んでおり、徐々に結果が出始めている。Tenofovirを含む抗HIV療法の効果と副作用の評価については症例登録がやや当初の予定より下回っているため組み入れに対して一層の努力が必要である。腎障害についてはHIVそのものによる腎障害とHAARTによる薬物関連腎障害の鑑別は明確には困難であり、今後も腎障害を呈した症例の蓄積が重要である。また基礎的検討についてはヒト腎臓尿管由来培養細胞の中でTDFの腎障害を解析するのに有用なものが見つかった。

ATVの高ビリルビン血症を改善させる方策は知られていなかったが、現在までの暫定結果では減少傾向が認められている。このままのデータが得られればURSOによりATVの高ビリルビン血症を改善できるとする結論が得られる可能性が高い。

ニューモシスチス肺炎のST合剤減量の可能性についてはまだpilot studyの段階ではあるが、減量しても軽症のニューモシスチス肺炎は管理可能であり、過敏症についても発生率が低下する可能性が高いことが示唆された。

難治性再発性AIDS関連リンパ腫に対するMEAM療法を前処置に用いた自己末梢血幹細胞移植は、国立国際医療センターにおいて5例が実施され、良好な成績を得ている。今後、多施設共同プロトコルへ発展させることにより、本研究の目的である、初回治療抵抗性あるいは再発性AIDS関連リンパ腫に対するサルベージ療法の有効性・安全性の評価を早期に行うことが可能になると考える。

5. 自己評価

1) 達成度について

(課題1) 日本で初めての無作為割り付け非劣勢比較試験が開始できたことは大きいですが、組み入れ数が当初予定を下回っており、その意味での達成度は不十分と言える。組み入れ数と、各病院の患者数は必ずしも比例しておらず、主治医の臨床試験に対する熱意に依存している部分が大きい。症例の組み入れに対する一層の努力が必要である。

(課題2) 本年度臨床試験が開始となり、症例の登録も進んでいる。暫定結果では予想通りの結果が出てきておりほぼ予定を達成したものと思われる。ただ、登録症例数については今後も参加を依頼するよう努力していく。

(課題3) 症例数がなかなか増えないがPilot studyとしての意義は徐々に理解されてきていると考えら

れ他施設への呼びかけを行っていく予定である。
(課題4) 本年の登録患者数は2008年1月から12月までに0名であり、本試験への参加患者を広く募集する必要がある。本試験適格患者以外の再発性AIDS関連リンパ腫に対する自己末梢血幹細胞移植は1名実施することができた。適格基準に関する再検討も必要である。現時点での本研究の到達度は不十分であると言わざるを得ない。今後はHAART時代の長期予後を脅かす治療抵抗性エイズリンパ腫に関する多面的治療戦略開発に関する研究班(班長:岡田誠治)との共同研究へ発展させることにより、全国規模での多施設共同臨床試験とし、サルベージ療法を必要とする難治性再発性AIDS関連リンパ腫患者が洩れなく本試験への参加を検討できるようにしたい。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

TDFによる腎障害の全体像が患者・医療者に明確化する。関連があれば腎障害を予見する因子(腎疾患の病歴、体重、併用薬剤、治療開始後4~8週後の尿中 β 2microglobulinやリンに関する%TRP)の同定が可能である。

ウルソデオキシコール酸による高ビリルビン血症の正常化が得られることで患者のQOL改善が期待される。

HIV関連ニューモシスチスの治療完遂率が従来よ

り向上することが期待でき、外来治療の可能性と重症ニューモシスチス肺炎患者への適応の可能性が見えてくる。

自己末梢血幹細胞移植を併用したsalvage療法が30%以上で可能であることが期待される。

3) 今後の展望について

症例の組み入れをスムーズに行っていくことが必要であり他の研究班との連携をすすめるなどで症例の参加を広げる努力をしている部分もある。

基礎的検討については培養ヒト尿管細胞HK-2細胞を用いたTDFの毒性発揮機序に関する実験を開始する。今年度予備実験を行ったので、次年度よりTDFを添加させ実験を本格化させる。

6. 結論

エイズ分野では、日本で初めての無作為割り付け非劣勢比較試験を開始することなどにより長期的副作用の研究として様々な結果が出始めており、今後も研究を継続していくことが重要である。

7. 知的所有権の出願・取得状況(予定を含む)

今回の内容に関するものはなし

Ⅱ. 分担研究報告書

Tenofovirを含む抗HIV療法の効果と副作用の評価

研究分担者：岡 慎一（国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター長）

研究要旨

日本人に最も適した1日1回投与による治療法を検証する無作為割り付け非劣性試験を行っている。2008年12月末現在、組み入れ数が予定（90例）より不足（73例）しているが、プロトコールにのっとり順調に実施されている。

1. 研究目的

日本人に最も適した1日1回投与による治療法を検証することを最終目標としている。現在の治療ガイドラインにおいては、アタザナビル（ATV）+ツルバダ（TVD）の組み合わせが第一選択薬であるが、TVDの日本人における腎毒性に関する情報は不足している。したがって、TVDによる腎毒性の検証も目的の一つとしている。

2. 研究方法

検討方法はATV/RTVを固定しエプジコム（EPZ）もしくはTVDの無作為割り付けを行い、EPZ+ATV/RTV併用療法（EPZ群）のTVD+ATV/RTV併用療法（TVD群）に対するウイルス学的効果の非劣性試験を48週にわたりIntention-to-treat（以下ITT）解析を行う。さらに144週まで経過観察し長期の有用性、安全性についても検討する。この2群間の非劣性を証明するための必要症例数は、一群120例の計240例を組み入れる必要がある。EPZ群とTVD群の比較試験であるため、この臨床試験をET studyと略している。

（倫理面への配慮）

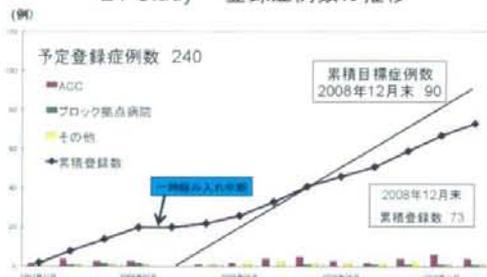
臨床研究に関する指針に従い、プロトコールを作成し、研究は参加する全ての医療機関で倫理委員会の承認を得た。対象となる全ての患者に対して説明文書を用いた十分な説明の後、文書による同意を得た。

3. 研究結果

2007年10月に、まず国立国際医療センターにて症例の組み入れを開始し、2010年3月末までを組み入

れ期間としている。2008年12月31日までの組み入れ数は、73例である。同日までの予定組み入れ数は90例であるので、17例の不足である。2008年3月に一時組み入れを中断した時期があったが、これは、米国での研究結果の影響によるものであり、効果安全性委員会の決定により、4月に再開となっている。

ET Study 登録症例数の推移



現在までに入院を要したという点から、3例のグレード4の報告があった。1例は、予期せぬ有害事象であったが、本試験との関連はないと判断された。予期される有害事象2例のうち、1例は脳梗塞にて入院加療であったが、安全性委員会にて関連無しと判断された。1例はIRSによるPCPであり、関連性有りと判断された。いずれも、入院治療により改善している。

重篤な有害事象

1) 予期されないグレード4以上の有害事象: 1例

PIコード	製剤	発症時期	発症日	確認日	報告日	内容	ARV関連性
ACC-013	TRU	Week28	08/10/17	08/10/24	08/11/18	急性鼻咽喉炎・耳管機能不全	関連なし

重篤な有害事象

2) 予期されるグレード4以上の有害事象: 2例

プロトコル	群	発症時期	発症日	確認日	報告日	内容	ARV関連性
NGU-001	EPZ	Week40	08/10/17	08/19/09	08/12/12	脳梗塞	関連なし
JNU-002	EPZ	Week4	08/03/04	08/03/07	08/03/08	IRIS (PCP)	否定できない

4. 考察

エイズ領域における初めての無作為割り付けによる非劣勢比較試験である。2年半の組み入れ期間のうち約1年を経過した時点での組み入れ数が、73例と当初の予定を下回っている。組み入れ数と、各病院の患者数は必ずしも比例しておらず、主治医の臨床試験に対する熱意に依存している部分大きい。症例の組み入れに対する一層の努力が必要である。この1年間で米国の治療ガイドラインが大きく変化した。この試験の計画当初は、TVD群が第一選択でEPZ群は第二選択であったものが、2008年1月改定のガイドラインでは、ともに第一選択薬の組み合わせになり、2008年11月の改定にてEPZ群の組み合わせは、また、第二選択になってしまった。これは、この間の行われたACTG5202試験とDAD試験の結果に基づくが、本試験は、日本人における最適な治療法を決めることと日本人におけるTVDの安全性を確認することが目的であるため、継続していく予定である。このような長期にわたる臨床研究においては、各施設の担当医の臨床試験への患者組み入れに対するmotivationをどう維持していくかということが問題である。

5. 結論

日本で初めての無作為割り付け非劣勢比較試験が開始できたことは大きいですが、組み入れ数が当初予定を下回っている。本臨床試験により、日本人における最も適した1日1回の治療法が確立されれば、医学的な意義は大きい。また、体格の小さい日本人に対するTVDの腎毒性に関する安全性が確認できれば、日本人にとどまらずアジア人全体にも適応できると考えられ、国際的な意義も大きい。

6. 知的所有権の出願・取得状況

今回の内容に関するものはなし

7. 研究発表

1. Fujiwara M, Tanuma J, Koizumi H, Kawashima Y, Honda K, Matsuoka AS, Dohki S, Oka S, and Takiguchi M. Accumulation of HIV-1 escape mutant by different responses of escape mutant-specific cytotoxic T cells to escape mutant and wild-type HIV-1 in new hosts. *J Virol* 82: 138-147, 2008, Epub 2007 Oct 24.
2. Hayashida T, Gatanaga H, Tanuma J, and Oka S. Effect of low HIV-1 load and antiretroviral treatment on IgG-capture BED-enzyme immunoassay. *AIDS Res Hum Retrovirus* 24: 495-498, 2008.
3. Ueno T, Motozono C, Douki S, Mwimanzu, Rauch S, Fackler OT, Oka S, and Takiguchi M. Cytotoxic T lymphocyte-mediated selective pressure influences dynamic evolution and pathogenic functions of HIV-1 Nef. *J Immunol* 180: 1107-16, 2008.
4. Kawashima Y, Satoh M, Oka S, Shirasaka T, and Takiguchi M. Different immunodominance of HIV-1-specific CTL epitopes among 3 subtypes of HLA-A*26 associated with slow progression to AIDS. *Biochem Biophys Res Commun* 366: 612-616, 2008, Epub 2007 Nov 19.
5. Gatanaga H, Honda H, and Oka S. Pharmacogenetic information derived from analysis of HLA alleles. *Pharmacogenomics* (review) 9: 207-214, 2008.
6. Hachiya A, Kodama E, Sarafianos SG, Schuckmann MM, Matsuoka M, Takiguchi M, Gatanaga H, and Oka S. Amino acid mutation, N348I, in the connection subdomain of HIV-1 reverse transcriptase confers multi-class resistance to NRTIs and NNRTIs. *J Virol* 82: 3261-3270, 2008, Epub 2008 Jan 23.
7. Tanuma J, Fujiwara M, Teruya K, Matsuoka S, Yamanaka H, Gatanaga H, Tachikawa N, Kikuchi Y, Takiguchi M, and Oka S. HLA-A*2402-restricted HIV-1-specific cytotoxic T lymphocytes and escape mutation after ART with structured treatment interruptions. *Microbes Infect* 10: 689-698, 2008, Epub 2008 Mar 29.
8. Kitano M, Kobayashi N, Kawashima Y, Akahoshi T, Nokihara K, Oka S, and Takiguchi M. Identification and characterization of HLA-B*5401-restricted HIV-1-Nef and Pol-specific

- CTL epitopes. *Microbes Infect* 10: 764-772, 2008, Epub 2008 Apr 22.
9. The Smart Study Group (Oka S as a principal investigator of the Sydney Regional Coordinating Center). Major clinical outcomes in antiretroviral therapy (ART)-naïve participants and in those not receiving ART at baseline in the SMART study. *J Infect Dis* 197: 1133-1144, 2008.
 10. The Smart Study Group (Oka S as a principal investigator of the Sydney Regional Coordinating Center). Inferior clinical outcome of the CD4+ cell count-guided antiretroviral treatment interruption strategy in the SMART study: Role of CD4+ cell counts and HIV RNA levels during follow-up. *J Infect Dis* 197: 1145-1155, 2008.
 11. Gatanaga H and Oka S. Successful genotype-tailored treatment with small-dose efavirenz. *AIDS (correspondence)* 23: 433-434, 2009.
 12. Gatanaga H, Honda H, Tsukada K, Tanuma J, Yazaki H, Honda M, Teruya K, Kikuchi Y, and Oka S. Detection of HIV-1 load by the Roche COBAS TaqMan assay in patients with previously undetectable load by the Roche COBAS Amplicor Monitor. *Clin Infect Dis (correspondence)* 48: 260-262, 2009.
 13. Bi X, Suzuki Y, Gatanaga H, and Oka S. High frequency and proliferation of CD4⁺FOXP3⁺ regulatory T cells in HIV-1 infected patients with low CD4 count. *Eur J Immunol* 39: 301-309, 2009, Epub 2008 Dec 16.
 14. Koizumi H, Iwatani T, Tanuma J, Fujiwara M, Izumi T, Oka S, and Takiguchi M. Escape mutation selected by Gag28-36-specific cytotoxic T cells in HLA-A*2402-positive HIV-1-infected donors. *Microbes Infect* Epub 2008 Nov 24.
 15. Fox Z, Phillips A, Cohen C, Neuhaus J, Baxter J, Emery S, Hirschel B, Hullsiek KH, Stephan C, Lundgren J; SMART Study Group (Oka S as a principal investigator of the Sydney Regional Coordinating Center). Viral resuppression and detection of drug resistance following interruption of a suppressive non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-based regimen. *AIDS* 22: 2279-2289, 2008.
 16. Murakoshi H, Kitano M, Akahoshi T, Kawashima Y, Dohki S, Oka S, and Takiguchi M. Identification and characterization of 2 HIV-1 Gag immunodominant epitopes restricted by Asian HLA allele HLA-B*4801. *Hum Immunol* Epub 2009 Jan 21.
 17. Kawabata KC, Hagiwara S, Takenouchi A, Tanimura A, Tanuma J, Tachikawa N, Miwa A, and Oka S. Autologous stem cell transplantation using MEAM regimen for relapsed AIDS-related lymphoma patients who received highly active anti-retroviral therapy: a report of three cases. *Intern Med* 48: 111-114, 2009, Epub 2009 Jan 15.
 18. Zhou J, Li PC, Kumarasamy N, Boyd M, Chen YMA, Sirisanthana T, Sungkanuparph S, Oka S, Tau G, Phanuphak P, Saphonn V, Zhang FJ, Kamarulzaman A, Lee CKC, Ditango R, Merati TP, Lim PL, Choi JY, and Pujari S on behalf of the Treat Asia HIV Observational Database. Deferred modification of antiretroviral regimen following documented treatment failure in Asia: results from The TREAT Asia HIV Observational Database (TAHOD). *Clin Infect Dis* (in press)
 19. Ishizaki A, Cuong NH, Thuc PV, Trung NV, Sajoh K, Kageyama S, Ishigaki K, Tanuma J, Oka S, and Ichimura H. Profile of HIV-1 infection and genotypic resistance mutations to antiretroviral drugs in treatment-naïve HIV-1-infected individuals in Hai Phong, Viet Nam. *AIDS Res Hum Retrovirus* (in press)
 20. Davaalkham J, Unenchimeng P, Baigalmaa C, Oyunbileg B, Tsuchiya K, Hachiya A, Gatanaga H, Nyamkhuu D, and Oka S. High risk status of HIV-1 in the very low epidemic country, Mongolia, 2007. *Int J STD AIDS* (in press)
 21. Kawashima Y, Pfafferott K, Duda A, Matthews P, Addo M, Gatanaga H, Fujiwara M, Hachiya A, Kizumi H, Kuse N, Oka S, Brumme Z, Brumme C, Brander C, Allen T, Kaslow R, Tang J, Hunter E, Allen S, Mulenga J, Branch S, Roach T, John M, Mallal S, Heckerman D, Frater J, Prendergast A, Crawford H, Leslie A, Prado J, Ndung'u T, Phillips R, Harrigan R, Walker B, Takiguchi M, and Goulder P. Adaptation of HIV-1 to HLA I. *Nature* (in press)

平成20年度研究協力者リスト 研究分担者 岡慎一

施設名	部署	名前
旭川医科大学病院	第三内科	細木 卓明
愛媛県立新居浜病院	薬剤部	森 正一
岐阜大学医学部附属病院	血液感染症内科	後藤 尚絵
九州大学病院	総合診療科	村田 昌之
京都大学医学部附属病院	探索医療センター検証部	新美三由紀
熊本大学	エイズ学研究センター	松下 修三
神戸大学医学部附属病院	薬剤部	大松 秀明
国立国際医療センター	ACC	伊藤 将子
国立国際医療センター	ACC	小形 幹子
国立国際医療センター	ACC	湯永 博之
国立国際医療センター	ACC	神村麻穂子
国立国際医療センター	ACC	高野 操
国立国際医療センター	ACC	中野 彰子
国立国際医療センター	ACC	本田 元人
国立国際医療センター	ACC	本田美和子
国立国際医療センター	研究所地域保健医療研究部予防医学研究室	石塚 直樹
国立国際医療センター	薬剤部	川崎 敏克
国立国際医療センター	薬剤部	久保田篤司
国立国際医療センター	薬剤部	中村 真依
国立国際医療センター	薬剤部	富名腰海奈
順天堂大学	総合診療科	岡 芙久子
順天堂大学	総合診療科	齋田 瑞恵
順天堂大学	総合診療科	鈴木 麻衣
東京都立府中病院	治験事務局(薬剤科)	清水理桂子
東京都立府中病院	治験事務局(薬剤科)	藤田 幹生
東京都立府中病院	治験事務局(薬剤科)	山村康比古
東邦大学医療センター大森病院	感染管理部(感染症科、呼吸器内科)	宮崎 泰斗
(独)国立病院機構 九州医療センター	感染症対策室	南 留美
(独)国立病院機構 九州医療センター	感染症対策室	山本 政弘
(独)国立病院機構 仙台医療センター	内科	伊藤 俊広
(独)国立病院機構 仙台医療センター	薬剤科	飯塚 好子

施設名	部署	名前
(独)国立病院機構 仙台医療センター	薬剤科	佐藤 麻希
(独)国立病院機構 名古屋医療センター	薬剤部	奥村 直哉
(独)国立病院機構 西群馬病院	血液内科	馬渡 桃子
(独)国立病院機構 舞鶴医療センター	薬剤科	永田 裕章
富山大学医学部	感染予防学	鳴河 宗聡
長野厚生連 佐久総合病院	内科	藤川 裕子
沼津市立病院	薬剤部	野毛 一郎
沼津市立病院	薬剤部	森下 和美
八戸市立市民病院	薬局	平賀 元
兵庫医科大学病院	薬剤部	日笠 真一
広島市立市民病院	薬剤部	佐々木敦子
広島大学病院	薬剤部	藤田 啓子
福岡大学病院	臨床研究支援センター	高比良誠也
北海道大学病院	第二内科	遠藤 知之
三重県立総合医療センター	産婦人科	坂倉 康文
山口大学大学院医学系研究科	保健学系学域 病態検査学分野	山田 治
琉球大学医学部附属病院	第一内科	仲村 秀太

Tenofovirによる腎尿細管障害のメカニズム

研究分担者：竹田 徹朗（新潟大学医学総合病院 腎臓・高血圧・糖尿病内科（第二内科）助教）

1. 研究目的

慢性疾患としてのHIV感染症患者に対するHAARTの長期的な副作用について検討する。特にHAARTの中でもTDFは重篤な腎合併症を生じることが報告されている。そこでHIV感染症日本人において腎合併症を引き起こした症例を病理学的に詳細に検討する。また、アミノグリコシドによる腎障害と異なる臨床症状を呈することから、TDFのユニークな腎障害メカニズムを探るため腎臓由来培養細胞を用いた基礎的検討を行う。

2. 研究方法

HAARTを受け、腎障害を併発した症例の腎臓を病理学的に検討した。また、ヒト腎臓尿細管由来培養細胞をいくつか収集し、近位尿細管特有のトランスポーターやスカベンジャー受容体の有無をRT-PCRやウェスタンブロッティングにて検討した。（倫理面への配慮）

臨床試験についてはヘルシンキ宣言および厚生労働省の臨床研究に関する倫理指針に従って実施する。基礎的研究に関しても遺伝子組み換え実験を行う予定はなく、臨床検体を用いる場合でも個人名は特定できないよう十分に配慮した。

3. 研究結果

HAARTを受け、腎障害を併発していたHIV感染症患者が末期腎不全となり血液透析に導入早期に、脳内出血にて死亡された。この症例の剖検標本とHAART導入数ヶ月後に腎障害を呈した症例の腎生検標本を得た。これらの腎臓を病理学的に検討し、

前者では多彩な免疫グロブリンの沈着を認め、広義のHIV関連腎症（HIV関連免疫複合体型腎炎）と考えた。後者では広範な尿細管障害を認め、臨床経過と合わせTDFによる腎障害と考えた。前者に関しては第22回エイズ学会にて臨床報告を行った。

ヒト腎臓尿細管由来培養細胞の中でもHK-2細胞はスカベンジャー受容体であるメガリンとNHE3というトランスポーターを発現していることをウェスタンブロッティング法で確認した。

4. 考察

HIVそのものによる腎障害とHAARTによる薬物関連腎障害の鑑別は明確には困難であり、今後も腎障害を呈した症例の蓄積が重要である。ヒト腎臓尿細管由来培養細胞の中でTDFの腎障害を解析するのに有用なものが見つかった。

5. 自己評価

1) 達成度について

腎障害例の詳細な解析が2例において行われたことは意義深い。有用な培養細胞を選び出すのに時間を要したところが反省点である。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

日本人における広義のHIV関連腎障害を明らかにすることは今後の抗ウイルス薬治療の指標として重要である。

3) 今後の展望について

腎障害例の蓄積のみならず、培養ヒト尿細管細胞HK-2細胞を用いたTDFの毒性発現機序に関する実験を開始する。今年度予備実験を行ったので、次年度よりTDFを添加させ実験を本格化させる。

6. 結論

HAARTの中でもTDFのユニークな腎障害メカニズムを探るため、症例の蓄積と病理学的検討およびヒト腎臓由来培養細胞を用いた基礎実験を立ち上げた。

7. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

予定なし

8. 研究発表（2008年度分）

分担研究者
竹田 徹朗
原著論文による発表
なし
口頭発表
発表業績

手塚貴文、張仁美、和田真一、田邊嘉也、亀田茂美、竹田徹朗、西慎一、下条文武：HIV関連腎症の一部検例（第22回日本エイズ学会学術集会・総会2008. 11. 26～11. 28）

資料

HIV感染に伴う腎障害

(広義のHIV関連腎症には以下のものがある)

- 1) HIV関連腎症. 狭義のHIV関連腎症 HIVANと略される事が多い

アフリカ系黒人に腎障害が多い遺伝的背景が明らかにされた。MYH9(non-muscle myosin II A)のある種のハプロタイプ(E-1)を持つと高血圧性腎不全、原発性FGSとHIVANに陥りやすい(オッズ比6)。しかし、糖尿病性腎障害では関連無し。

アフリカ系(59.7%)vsヨーロッパ系(4.1%)

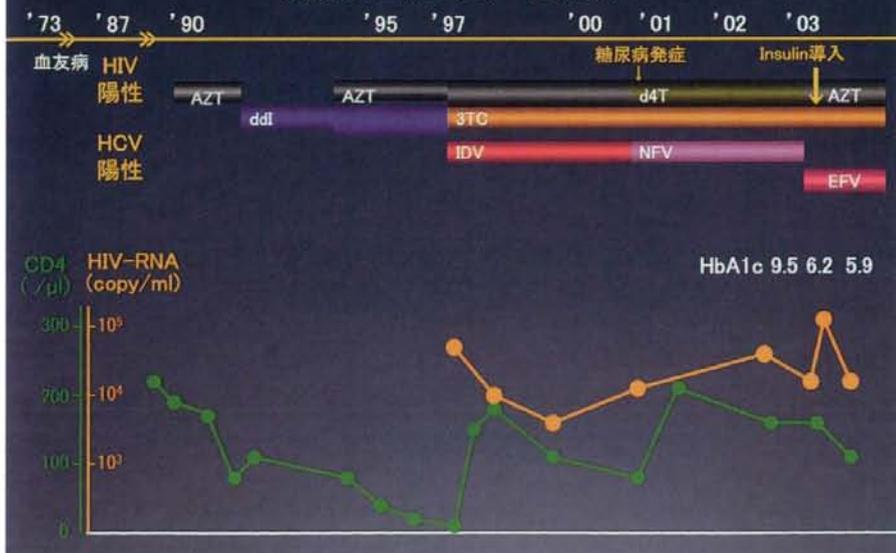
- 2) HIV関連免疫複合体型腎炎
(HIV抗原やHIV遺伝子産物との免疫複合体)
- 3) HIV関連血栓性微小血管障害
(HIV遺伝子産物による血管内皮障害の可能性)
- 4) 薬剤性

(NJ Weiner. The HIV-associated renal diseases:

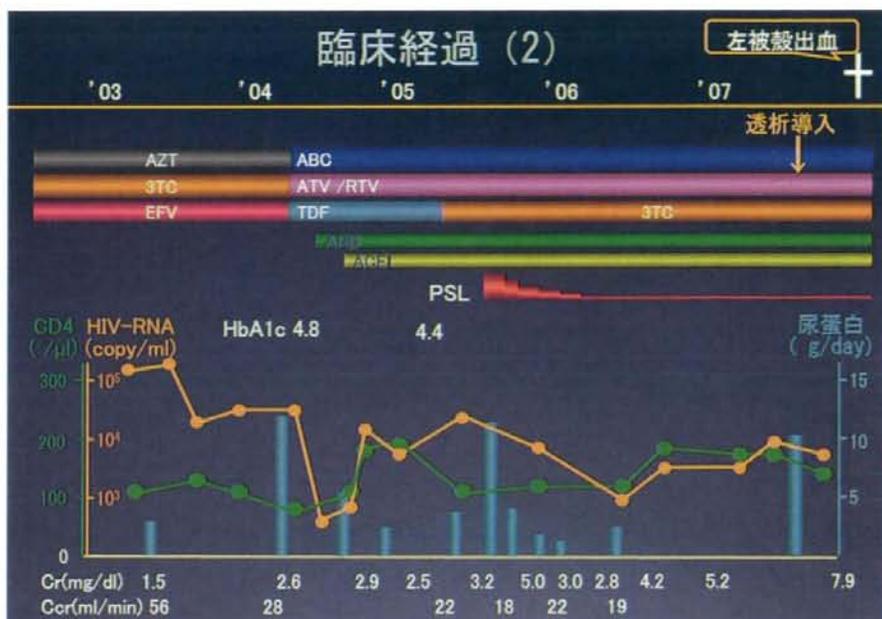
Current insight into pathogenesis and treatment. Kidney Int. 2003;63:1618-1631)

(E Daugas. HAART-related nephropathies in HIV-infected patients. Kidney Int. 2005;67:393-403)

臨床経過(1) 35歳男性



資料



本例の腎障害の鑑別 ~臨床所見~

	HIV関連腎症 (広義のHIV関連腎症)	薬剤性(TDF) Fanconi症候群	糖尿病性腎症	HCV関連腎症
疫学	狭義のHIVANは、黒人(80%)	低体重でrisk ↑	透析導入原因疾患の第1位(一般)	HCV患者に出現も稀
蛋白尿	+	+ (尿細管性) (2g/日程度)	+	+
ネフローゼ症候群	◎	△	○	◎
糖尿	-	+ (腎性)	++	-
血尿	-	-	-	-
高血圧	±	-	+	- ~ +
浮腫	±	-	+	- ~ +
予後	4.5ヶ月で透析	6~12ヶ月でCr ↑	進行すると透析(数年以上)	ネフローゼ持続は予後不良
治療	HAART, ARB, ACEI, ステロイド*	薬剤中止で多くは改善	血圧、血糖コントロール	ステロイド*, 免疫抑制剤, IFN

資料

