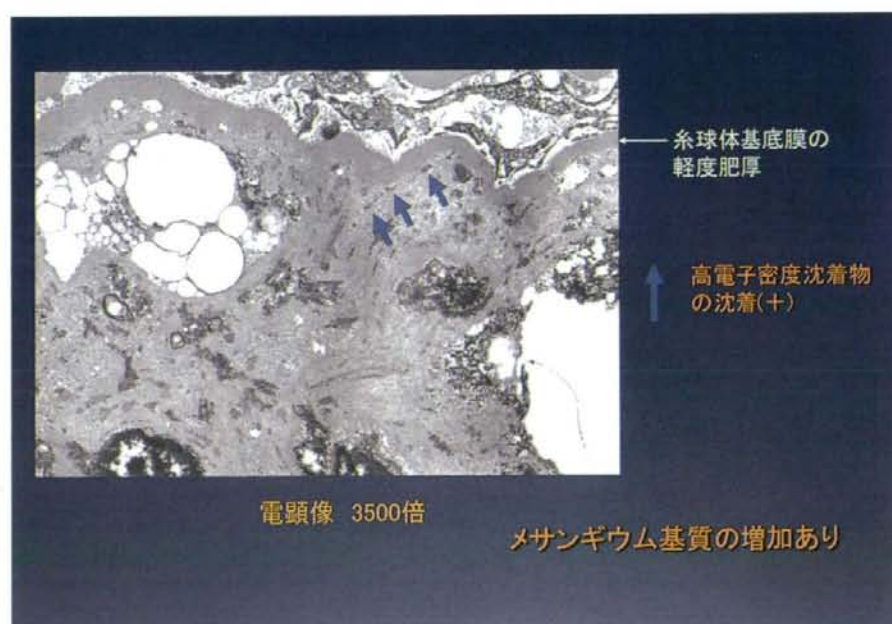


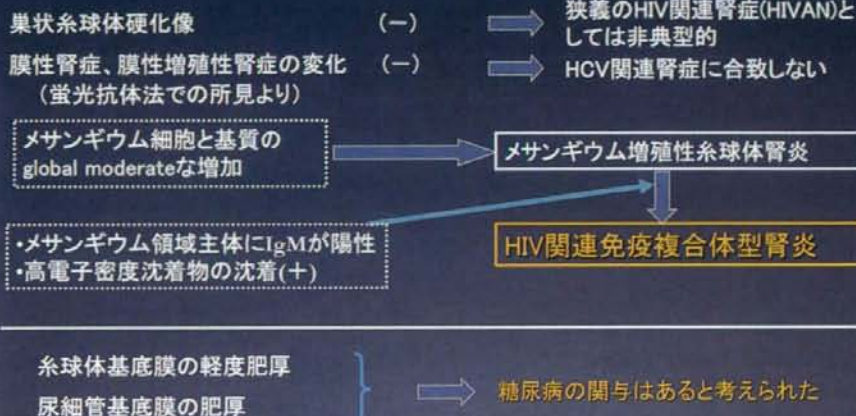
資料



資料

本症例の腎障害をどう考えるか？

～病理所見と併せて～



非黒人におけるHIV関連腎障害の病理像

北アメリカのデータではHIVAN(狭義)の約80%が黒人との報告があるが、

＊ フランス(黒人&白人)

60人のHIV患者の腎生検 : 29人 黒人(ハイチ,西インド諸島, アフリカ出身), 31人 白人
 HIVAN(狭義) 26人のうち23人が黒人で白人は3人,
 免疫複合体型腎炎は黒人:白人 21%:59%
 (D.Nochy et al: Nephrol Dial Transplant 1993 8:11-19)

＊ イタリア(白人)

26人のHIV患者の腎生検 全員イタリア人 (19/26人がdrug user)
 メサンギウム増殖性糸球体腎炎10人を含む全員が非HIVAN(狭義)と診断,
 20人が免疫複合体型腎炎
 (Casanova S et al: Am J Kidney Dis. 1995 Sep; 26(3): 446-53)

＊ タイ(アジア人)

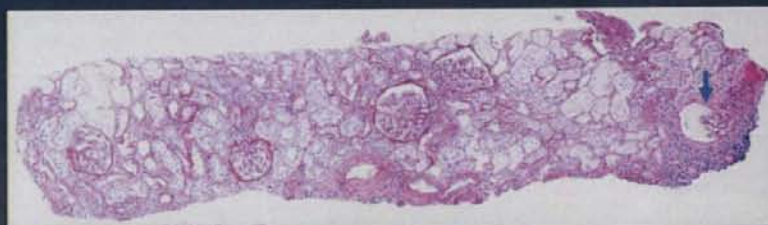
26人のHIV患者の腎生検 全員タイ人
 (尿蛋白 1.5g/日以上, 抗レトロウイルス薬未治療 Drug user 11, STD 15)
 メサンギウム増殖性糸球体腎炎17人を含む全員が非HIVAN(狭義)と診断
 (Praditpornsilpa K et al.: Am J Kidney Dis. 1999 Feb; 33(2): 282-6)

非黒人では、HIV関連免疫複合体型腎炎が多いとする報告が多い。

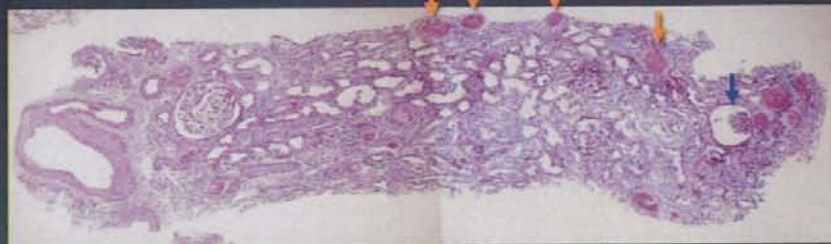
資料



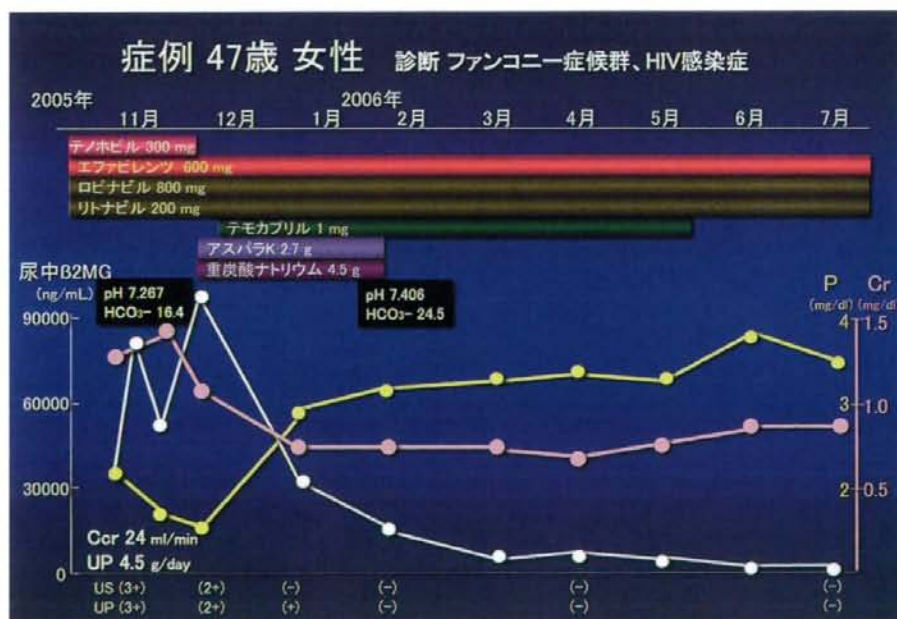
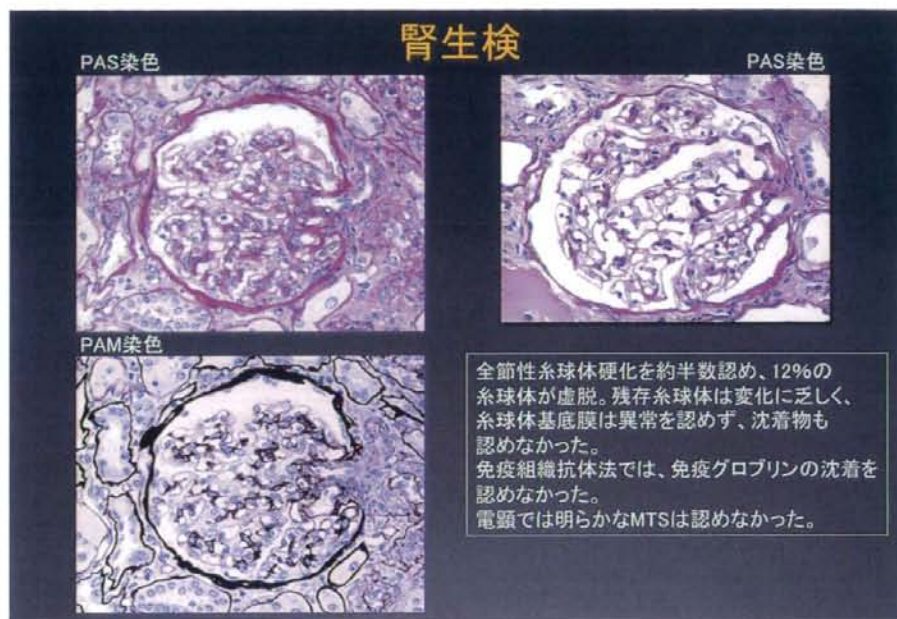
腎生検



PAS染色



資料



資料

4) 薬剤性(テノホビル, TDFによる腎機能障害)

障害部位: 近位尿細管

頻度: 不明

内服開始後 6.89 ± 5.51 ヶ月で腎機能障害が出現

検査: 低K血症・低P血症・代謝性アシドーシス・血清クレアチニン上昇
重炭酸イオン低下・尿蛋白・尿糖・腎機能低下(ファンコニー症候群)

治療: 薬剤中止

予後: 中止後 4.7 ± 2.9 週程度でbase lineまで改善し多くは可逆的

(Hassane I. Nephrol Dial Transplant. 2005;20:734-746)

(Hassane I. AIDS. 2004;18:1074-1076)

・TDFにより腎機能障害を認めた19症例中14症例でRTVやLPVとの併用で腎機能障害を認める併用薬物の相互作用の可能性が考えられる。(Malik A. J Infect. 2005;51:e61-e65)

(Zimmermann AE. Clin Infect Dis. 2006;42:283-290)

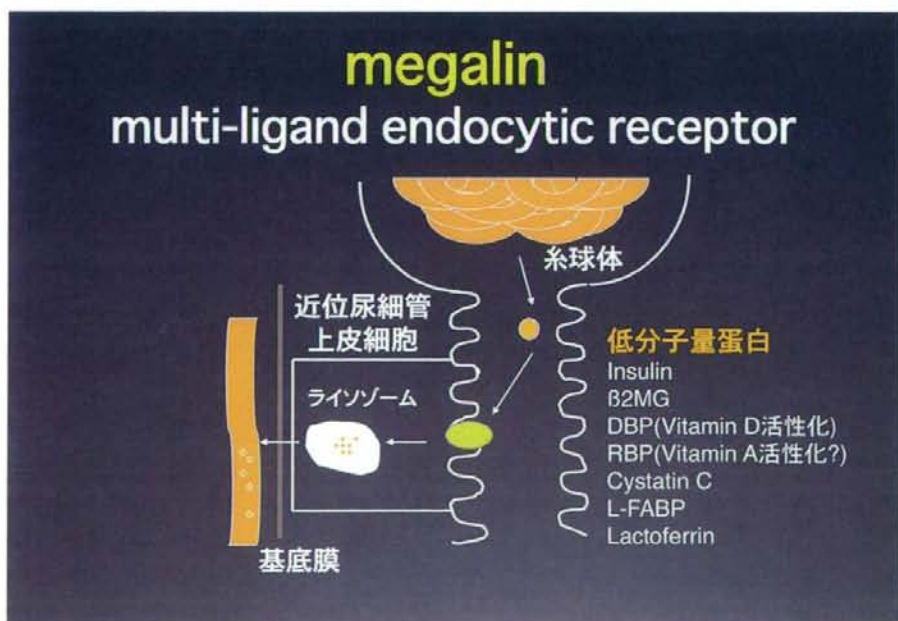
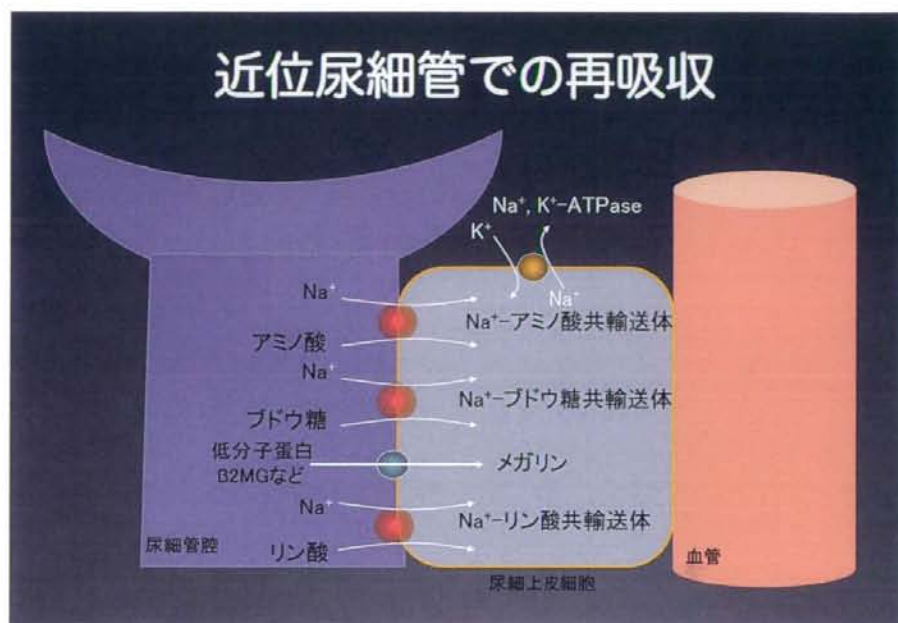
・TDFにLPVやRTVを併用することでTDFのAUCを上昇させる、と報告されている。

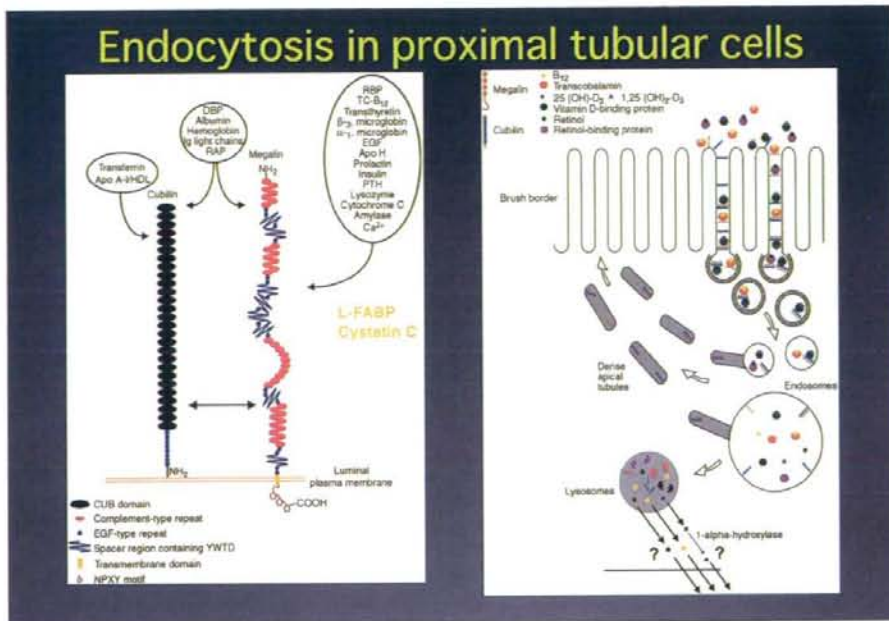
(Keamey BP. 2003. Giread Sciences)

Fanconi症候群の診断

- ◆ アミノ酸尿 全てのアミノ酸の排泄増加
- ◆ リン酸尿 低P血症と%TRP低下
- ◆ 骨病変 くる病、骨軟化症
Pの喪失とビタミンD3活性化障害
- ◆ 尿細管性アシドーシス: RTAII型
- ◆ 尿糖 腎性尿糖
- ◆ Na喪失 循環血漿量低下によるレニンアンジオテンシン系の賦活化、低K血症
- ◆ 多尿 低K血症による尿濃縮力低下
- ◆ 高Ca尿症 尿路結石、腎石灰化
- ◆ 低分子蛋白尿 尿中B2-microglobulinの著増

資料





TDFによる尿細管障害のメカニズムを探る

- * Megalinによるendocytosisはエネルギーを要し、アミノグリコシドによる腎障害のように一度障害を受けると回復しがたいのが通常である。TDFによる可逆性の腎障害のメカニズムを知りたい。
- * Megalinによる軽度のendocytosis障害は糖尿病性腎症の第2期から認められる(微量アルブミン)。上記の可逆的な原因がわかるとこちらの原因解明にも繋がる。
- * ヒトの近位尿細管でmegalinを発現している細胞を探し出し、TDFの振り掛け実験を行い、endocytosisのどのあたりが障害を受けているのか探る。尿酸トランスポーターやNa-P exchangerの動きも検討する。

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

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）

研究要旨

抗ウイルス薬atazanavir (ATV) によって出現する高ビリルビン血症を、ウルソデオキシコール酸を投与することによって低減できるかどうかを検討する臨床試験を計画した。プロトコールを作成し、倫理委員会の承認を得た後、4施設で臨床試験を開始した。3施設から11例のエントリーがあり、中間評価では投与により有意な ($p=0.012$) ビリルビン値の低下が観察された。有害事象としては軽度のしびれが観察されたのみであり、ATVの効果にも悪影響は認めなかった。ウルソデオキシコール酸は、ATVによる高ビリルビン血症を安全に低減できる可能性が示唆され、臨床試験を継続する予定である。

1. 研究目的

強力な抗HIV療法 (HAART) は、より強力で服用しやすい薬剤の登場により、かつてよりシンプルで継続しやすいものとなってきた。Atazanavir (ATV) は1日1回服用でよいプロテアーゼ阻害薬で、代謝系の副作用が少ないため頻用されている薬剤の一つである。しかし、本剤服用により高ビリルビン血症が出現し、体液の黄染や顔色の変化などのため服薬を躊躇する例があり、薬剤の中止以外有効な対処方法は知られていない。われわれはこの高ビリルビン血症が胆石治療薬であるウルソデオキシコール酸 (URSO) によって改善する可能性を示唆する症例を経験した。これを実証する臨床試験を計画し、本剤の副作用軽減策を確立することを最終目的として研究を遂行した。

2. 研究方法

1) 臨床試験計画：ATV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臨床試験を計画した。プロトコール (付録1) を元に参加4施設で倫理委員会に諮り、承認を得た上で試験を開始した。

2) 臨床試験：国立国際医療センター戸山病院、NHO名古屋医療センター、NHO大阪医療センター、富山大学病院の4施設で倫理委員会の承認後より臨床試験が実施された。2009年1月までに12人のエントリーがあり、さらに進行中である。

(倫理面への配慮)

倫理指針 (臨床研究に関する倫理指針 平成16年12月28日；厚生労働省) に則り、国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター (ACC) に設置された臨床試験センターがプロトコール作成を行い、主たる臨床試験実施施設である国立国際医療センターおよび分担研究者の長崎大学医学部・歯学部附属病院の倫理委員会に諮り、承諾を得た。また実施施設ではそれぞれの倫理委員会の承認を得たのち、患者のエントリーを開始した。患者に対してはプロトコールに則り、文書による説明の後、自由意志による同意を得た。データはACC内に設置されたデータセンターに集積され、漏洩がないよう厳重に管理された。

3. 研究結果

1) 臨床試験計画：ATVの高ビリルビン血症をURSOが改善させる効果を調べるため、同一症例でURSO投与前、投与中、投与終了後のビリルビンおよび臨床経過の変化を観察する臨床試験を計画した。シミュレーション結果から有意差が見られると推定された25例を目標症例とし、1年以上ATV+RTVの投与を継続してきた患者を対象にURSO600mgを12週間投与し、投与前3回の測定値、投与中3回の測定値、投与終了後3回の測定値を比較するものとした。本年度から日本におけるHIV-RNA測定方法がTaqman法に変更され、この方法ではウイルス量が以前より高値となる傾向があることから、ウイルス抑制の基準を400コピー/ml以下に変更した。

2) 臨床試験：本年からエントリーを進め、これまでに3施設から11例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。このうち1例は登録・服用開始後、副作用以外の理由で参加を撤回したため集計データから除外した。

これまでの中間成績のうち、総ビリルビン値の動きを図1に示した。投与前、投与中、投与後とも、測定毎の変動が大きかった。それぞれの測定値を平均して投与前値、投与中値、投与後値として表示したものを図2に示した。対応のあるt検定では投与前と投与中の値の間に有意な数値の低下が認められた ($p=0.012$)。

投与前後でのHIVウイルス量は投与前で 1.6×10^7 /mlが1例認められた以外、投与前、投与中、投与後とも 1.0×10^7 /ml未満が維持され、投与に伴う変動は認められなかった。

このほか、CD4値、白血球、ヘモグロビン、血小板、ASTのいずれも投与前後で有意な変動を示した例はなかった。

自覚的な有害事象としては、投与後より軽度の手しびれを訴え、投与終了後に消失した例が1例あり、本剤との関係は不明であり、関連を否定できなかった。

4. 考察

これまで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、本研究により、URSOを投与することによりこれを改善させることが示されつつある。特にビリルビン値が高い症例で有意な低下が認められるようである。ATVによる高ビリルビン血症は肝障害ではなく、薬剤によるグルクロン酸抱合の抑制であることから着色以外の有害性は指摘されていないが、正常値の5倍(総ビリルビンで5~6 mg/dL)以上の上昇が認められた患者での長期的な安全性データは得られていないとされており、薬剤の中止・変更などを考慮することが求められている。このような場合にURSOがこの改善につながる事が期待され、臨床的な有益性が期待される。また、ATVによる高ビリルビン血症の機序解明にも有益な情報を提供することとなろう。

本剤の投与によるATVの効果に対する影響に関しては、HIVウイルス量やCD4の変動がみられなかったことより影響を与えないものと考えられた。これまでURSOで知られていない軽度の右手のしびれがみられた。片側性であり薬剤性としては非典型的であり日常生活に起因するものの可能性も考えられ、本剤との因果関係は不明であったが、関連は否定できないため今後経過を見ていく必要があると考えられた。しかしこの有害事象は重篤なものではなく、安全性に大きな影響を与えるものではなかった。

5. 結論

ATVによる高ビリルビン血症に対するURSOの効果を検討し、中間成績では有意な低下効果が明らかとなった。

6. 健康危険情報

該当なし

7. 知的所有権の出願・取得状況(予定を含む)

該当なし

8. 研究発表

- 安岡 彰. 伝染性紅斑. 今日の治療指針2008. 2008. 163-164.
- 安岡 彰. 内科必携画像診断. ニューモシスチス肺炎. 内科. 2008. 101:1395-1397.
- 安岡 彰. 第II部臓器別のアプローチ-感染症 7 届出が必要な感染症. 臨床透析. 2008. 24:1002-1004.
- 安岡 彰. HIV (ヒト免疫不全ウイルス). ウイルスハンドブック. 2008. 76-77.
- 安岡 彰. ウイルス性肺炎・ニューモシスチス肺炎. 総合臨床. 2008. 57:888-891.
- 安岡 彰. 日和見感染症としての抗酸菌感染症. 呼吸器科. 2008. 13:13-17.

資料

図1 総ビリルビン値の動き

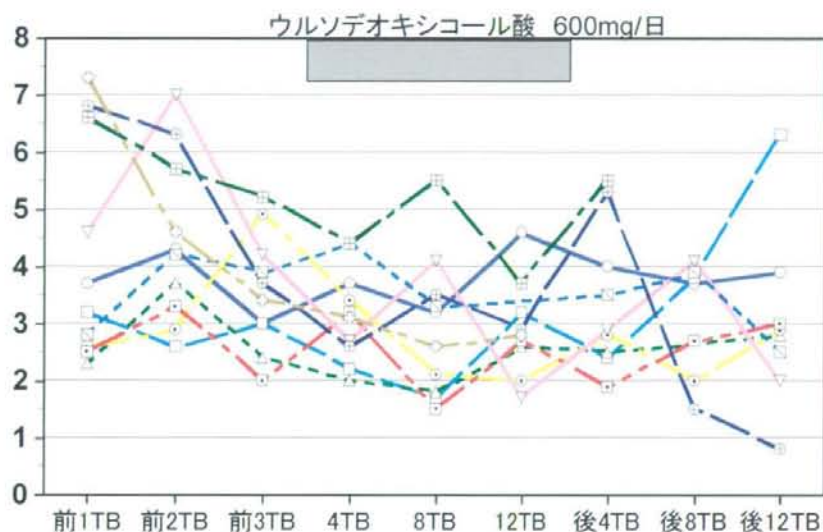
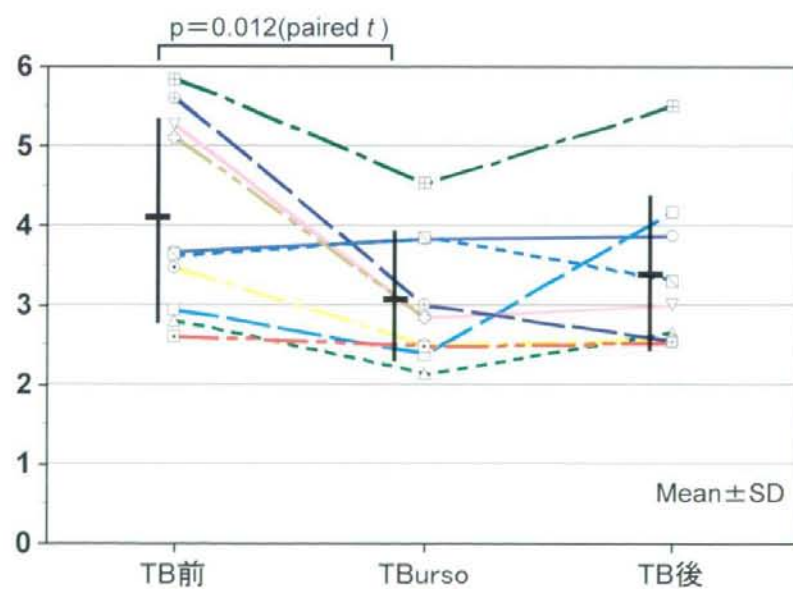


図2 投与前後の総ビリルビン平均値



資料

付録 1

厚生労働省科学研究費補助金
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」班

ウルソデオキシコール酸の
アタザナビルによる高ビリルビン血症改善に関する臨床試験
(ウルソ試験)

(Version 2.1.1)

研究代表者 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
〒852-8501 長崎市坂本 1-7-10
TEL:095-849-7330
FAX:095-849-7766
E-mail:yasuoka-kkr@umin.ac.jp

研究事務局 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
〒162-8655 東京都新宿区戸山 1-21-
TEL:03-5273-5193
FAX:03-5273-5193
E-mail:oka@imcj.hosp.go.jp

2007年5月25日 プロトコール Version 1.0 作成
2007年5月28日 国立国際医療センター倫理委員会提出 (Version 1.0)
2007年7月18日 プロトコール Version 2.0 作成
2007年7月30日 国立国際医療センター倫理委員会提出 (Version 2.0)
2007年8月12日 国立国際医療センター倫理委員会再提出 (Version 2.1)
2007年9月13日 国立国際医療センター倫理委員会承認 (Version 2.1)
2007年10月30日 長崎大学医学部・歯学部附属病院倫理委員会承認 (Version 2.0)
2008年6月5日 プロトコール Version 2.1.1 作成

資料

0 背景

硫酸アタザナビル(レイアタツカプセル[®]、以下アタザナビル)は1日1回投与が可能な抗HIV薬(プロテアーゼ阻害薬)である。高脂血症などの代謝系副作用も少なく、米国DHHSガイドラインでの推奨される薬剤の一つとなっている。本剤を服用すると、血中総ビリルビンが上昇することが知られている。これは本剤により肝でのグルクロン酸抱合が抑制されるためである。この上昇自体には危険性はないと考えられており、治療継続してよいことになっている。しかし、患者はこの上昇のためアタザナビル使用を躊躇することも多い。顔貌等が黄色くなると周囲の人々から「顔が黄色いけど大丈夫?」と声を掛けられるためである。

われわれは、アタザナビル服用中にウルソデオキシコール酸600mg/日の投与を開始した患者で、明らかな総ビリルビン値の低下を認めた症例を経験した。本剤の高ビリルビン血症を改善できる可能性が示唆され、この問題の解決策となる可能性が考えられた。

0.1 研究仮説

アタザナビル(リトナビル併用)を含んだ抗HIV薬服用中の無症候性高ビリルビン血症は、ウルソデオキシコール酸の投与にて改善できる、抗HIV治療にも影響がない。

0.2 目的

0.2.1 主目的

アタザナビル(リトナビル併用)を含んだ抗HIV療法中に発現する無症候性高ビリルビン血症に対して、ウルソデオキシコール酸を投与して、高ビリルビン血症が有意に低下するかどうか。

0.2.2 副次的目的

- 1) アタザナビル(リトナビル併用)を含んだ抗HIV療法中に発現する無症候性高ビリルビン血症が、ウルソデオキシコール酸投与にてどの程度低下するか。
- 2) 抗HIV治療への影響の確認
 - ・ウルソデオキシコール酸投与によるHIV-RNA量の推移
 - ・ウルソデオキシコール酸投与前後でのアタザナビル薬剤血中濃度の変化
- 3) アタザナビル(リトナビル併用)を含む抗HIV療法とウルソデオキシコール酸600mg/日の併用投与に伴う有害事象出現の頻度の確認

0.3 対象

- 1) 本臨床試験への参加を任意で同意した症例
- 2) 20歳以上
- 3) アタザナビル(リトナビル併用)を含む抗HIV療法を12ヶ月以上継続している症例
- 4) アタザナビル(リトナビル併用)を開始する前の総ビリルビン値が正常範囲内であった症例
- 5) アタザナビル(リトナビル併用)の服用によって総ビリルビン値が 2.0mg/dl 以上になった症例^{※1)}
- 6) 登録前の直近(15週以内)のHIV-RNA量が検出限界以下(RT-PCR法の場合は 400copies/ml 未満を可とする)で、今後6ヶ月以上現在の治療薬が継続できるとみこまれる症例

資料

- 7) 1日3回のウルソデオキシコール酸を3ヶ月間、確実に服薬できると見込まれる症例

※1 アタザナビル投与開始から24週以降の検査値のうち、登録前直近3回の平均値

0.4 研究方法

本研究は、アタザナビル(リトナビル併用)を含む抗HIV療法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有用性、安全性を決定するための、多施設共同、単群、非ランダム化、非盲検、非対照、探索的研究である。

本研究は3つの時期で構成される。ウルソデオキシコール酸投与前の時期(ウルソ投与前)、ウルソデオキシコール酸投与期(ウルソ投与中)、ウルソデオキシコール酸投与中止後の観察期(ウルソ投与終了後)、である。

1) ウルソデオキシコール酸投与前の時期(ウルソ投与前)

参加同意が得られた時点から遡って3回の血液検査値を調査し、総ビリルビン値の平均が2mg/dl以上であることを確認する。ウルソデオキシコール酸を開始する前に、アタザナビルの血中濃度を測定するための採血を実施する。尚、この血中アタザナビル濃度の測定は、内服後6時間以後の症例全員に実施する。

2) ウルソデオキシコール酸の投与と観察(ウルソ投与中)

ウルソデオキシコール酸600mg/日(分3)を12週間投与する。ウルソデオキシコール酸投与中は4週毎に3回、総ビリルビン値、HIV治療への影響(CD4細胞数、HIV-RNA量)、有害事象発現の有無等を観察する。ウルソデオキシコール酸内服開始後4週目に、1)で血中アタザナビル濃度測定を実施した患者においては、再度、血中アタザナビル濃度測定のための採血を実施する。

3) ウルソデオキシコール酸投与終了後の観察(ウルソ投与終了後)

ウルソデオキシコール酸投与終了後、4週毎に3回、総ビリルビン値、HIV治療への影響(CD4細胞数、HIV-RNA量)、有害事象発現の有無等を観察する。

0.5 予定登録数と実施予定期間

予定登録数: 25例

(目標とする組み入れ数は、国際医療センター15例、名古屋医療センター5例、大阪医療センター5例、富山大学附属病院1例、横浜市立市民病院1例とする)

追跡期間 : 登録後6ヶ月

登録期間 : 2007年10月1日～2009年3月31日

総研究期間: 2007年10月1日～2009年12月31日

資料

0.6 問い合わせ先

適格基準、治療変更など臨床的判断を要するもの

研究事務局: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

TEL&FAX:03-5273-5193

E-mail:oka@imcj.hosp.go.jp

登録手順・症例報告票記入など

データセンター:高野操、小形幹子、伊藤将子

国立国際医療センター エイズ治療研究開発センター

TEL&FAX:03-5273-6483

重篤な有害事象発生時

研究代表者: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

TEL:095-849-7330 / FAX:095-849-7766

0.7 本研究にかかる費用

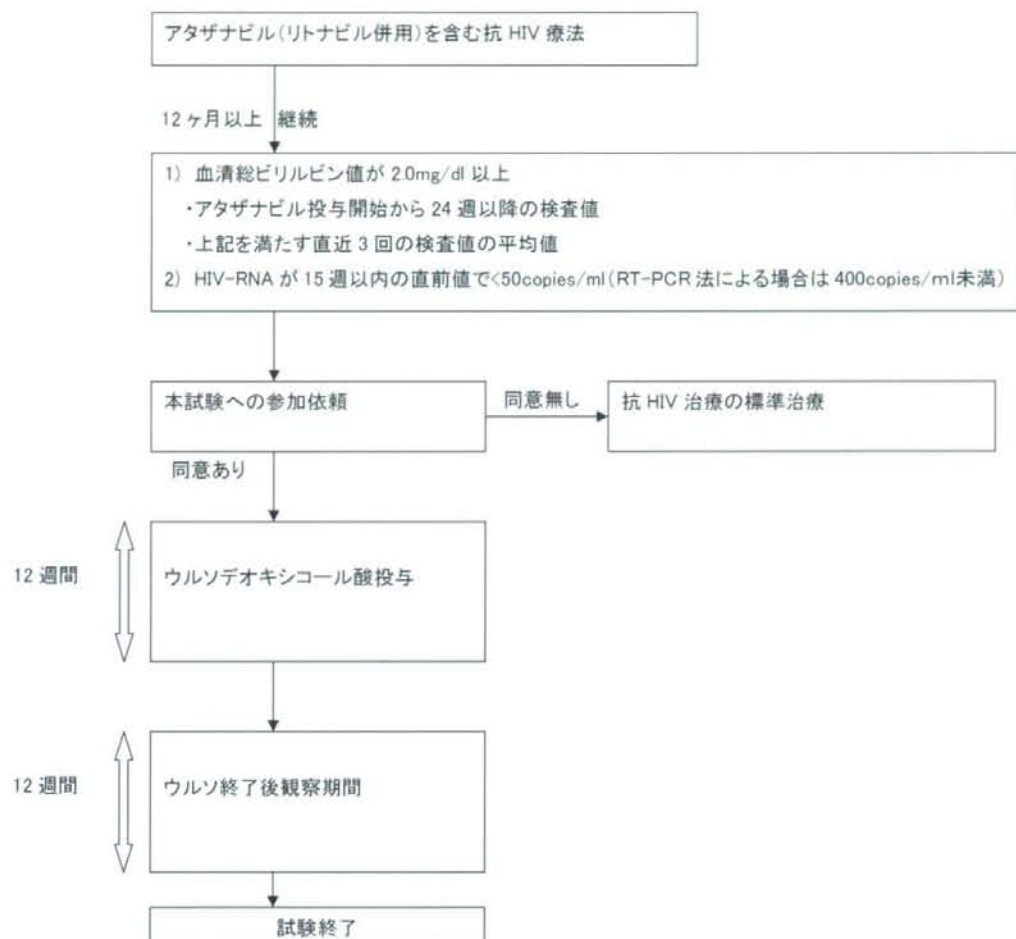
本研究は、厚生労働省科学研究費補助金エイズ対策研究事業「HAART の長期的副作用対策・長期予後に関する研究」の研究費によって遂行されるものである。本研究に関わる費用のうち、通常の診療の範囲を超える部分(本試験で投与されるウルソデオキシコール酸の供給およびアタザナビル薬剤血中濃度測定)については、上記の研究費を充てる。受診時の血液・生化学検査は通常の受診に伴う検査であることから、健康保険の範囲内で施行する。

0.8 臨床試験中に健康障害が生じた場合

臨床試験中に健康障害が生じた場合には、本試験のために担当医が加入する賠償保険にて補償を行う。賠償保険の加入費用は、本研究費である、厚生労働省科学研究費補助金より支給する。

資料

0.9 研究の流れ



資料

目次

0.	背景	1
0.1	研究仮説	1
0.2	目的	1
0.3	対象	1
0.4	研究方法	2
0.5	予定登録数と実施予定期間	2
0.6	問い合わせ先	3
0.7	本研究にかかる費用	3
0.8	臨床試験中に健康障害が生じた場合	3
0.9	研究の流れ	4
1.	目的および概要	8
1.1	研究の主目的	8
1.2	研究の副次的目的	8
2.	背景と試験計画の根拠	8
2.1	本試験の背景	8
2.2	高ビリルビン血症への対処の現状	9
2.3	治療計画設定の根拠	9
2.4	試験デザイン(試験デザイン、対象、治療計画)	10
2.5	試験参加に伴って予想される利益と危険(不利益)の要約	11
2.6	本試験の意義	11
2.7	付随研究	11
3.	患者選択基準	12
3.1	適格基準	12
3.2	除外基準	12
4.	薬剤情報	13
4.1	試験薬剤	13
4.2	用法・用量	14
4.3	併用禁忌薬・併用注意薬	14
5.	本試験で用いる基準・定義	24
5.1	血液検査	24
5.2	患者選択基準	24
5.3	受診スケジュール	26

資料

6. 登録	27
6.1 登録の手順	27
6.2 登録に際しての注意事項	27
7. 治療計画と治療中止基準	28
7.1 試験実施スケジュール	28
7.2 検査スケジュール	28
7.3 治療中止基準	28
8. 予期される有害反応・有害事象	29
8.1 有害反応・有害事象の評価	29
8.2 予期される有害反応	29
9. 評価項目・臨床検査スケジュール	35
9.1 登録前評価項目	35
9.2 試験期間中の検査スケジュールと評価項目	35
10. データ収集	36
10.1 記録用紙の種類と提出期限	36
10.2 症例報告票の基準	36
10.3 症例報告票の送付方法	36
11. 有害事象の報告	37
11.1 報告義務のある有害事象	37
11.2 施設研究責任者の報告義務と報告手順	37
11.3 研究代表者・研究事務局の責務	38
11.4 効果・安全性評価委員会での検討	38
12. 効果判定とエンドポイントの定義	39
12.1 主目的の効果判定	39
12.2 解析対象集団の定義	39
12.3 エンドポイントの定義	39
13. 統計的事項	40
13.1 主たるエンドポイントの解析と判断基準	40
13.2 二次的エンドポイントの解析	40
13.3 予定登録数	40

資料

13.4	中間解析と試験の早期中止	40
13.5	症例数が確保できない場合	41
13.6	最終解析	41
14.	倫理的事項	42
14.1	患者の保護	42
14.2	インフォームドコンセント	42
14.3	プライバシーの保護と患者識別	42
14.4	プロトコルの遵守	43
14.5	施設の倫理審査委員会(EC)または機関審査委員会(IRB)の承認	43
14.6	プロトコルの内容変更について	43
15.	モニタリング	45
15.1	定期モニタリング	45
15.2	施設訪問モニタリング	46
16.	特記事項	47
16.1	患者の費用負担	47
16.2	臨床試験中に健康障害が生じた場合	47
16.3	ウルソデオキシコール酸の供給と管理方法	47
16.4	起こりうる利益の衝突	47
17.	研究組織	48
17.1	研究代表者	48
17.2	研究事務局	48
17.3	参加施設(施設コード)・研究責任者	48
17.4	臨床試験審査運営委員会	49
17.5	効果・安全性評価委員会	49
17.6	データセンター	50
17.7	プロトコル作成	50
18.	研究結果の発表	51
19.	参考文献	52

資料

1. 目的および概要

アタザナビル(リトナビル併用)を含んだ抗 HIV 療法中に発現する無症候性高ビリルビン血症に対して、HIV 感染症が安定している症例にウルソデオキシコール酸を投与して、高ビリルビン血症の改善がみとめられること、およびウルソデオキシコール酸を投与することの安全性とともに、抗 HIV 治療に対する影響の有無を明らかにする。

1.1 研究の主目的

アタザナビル(リトナビル併用)を含んだ抗 HIV 療法中に発現する無症候性高ビリルビン血症に対して、ウルソデオキシコール酸を投与して、高ビリルビン血症が有意に低下するかどうか。

1.2 研究の副次的目的

- 1) アタザナビル(リトナビル併用)を含んだ抗 HIV 療法中に発現する無症候性高ビリルビン血症が、ウルソデオキシコール酸投与にてどの程度低下するか。
- 2) 抗 HIV 治療への影響の確認
 - ・ ウルソデオキシコール酸投与による HIV-RNA 量の推移
 - ・ ウルソデオキシコール酸投与前後でのアタザナビル薬剤血中濃度の変化
- 3) アタザナビル(リトナビル併用)を含む抗 HIV 療法とウルソデオキシコール酸 600mg/日の併用投与に伴う有害事象出現の頻度の確認

2. 背景と試験計画の根拠

2.1 本試験の背景

硫酸アタザナビル(レイアタツカプセル[®])は1日1回の投与が可能なプロテアーゼ阻害薬で、高脂血症などの代謝系の副作用も少なく、DHHSガイドラインでの奨励される薬剤のひとつになっている。本剤を服用すると、UDP-グルクロニルトランスフェラーゼ(UGT)阻害により、血中間接ビリルビンが上昇することが知られている。無症候性で有害性はないとされるが、薬剤添付書の「使用上の注意」では、血清総ビリルビン値の正常範囲の上限より5倍を超える上昇が認められた患者での長期的な安全性は確立されていない。また、ビリルビン上昇による黄疸・黄疽眼があらわれ、患者の美容上の観点より、本剤の選択・継続を躊躇する患者も見受けられる。

HIV 感染症では治療開始基準に至った場合、核酸系逆転写酵素阻害剤(NRTI)2剤とプロテアーゼ阻害剤(PI)または非核酸系逆転写酵素阻害剤(NNRTI)から選択したキードラッグを組み合わせる HAART (Highly Active Anti-Retroviral Therapy)が標準治療であるが、ウイルスを抑制して免疫能の回復を図るためには長期にわたる服薬が必要である。服薬継続には患者のアドヒアランスが重要であるが、服薬方法の煩雑性や薬の毒性により服用が中断され、耐性ウイルスの出現や治療失敗に至るケースも少なくない。

アタザナビルは、1日1回の服薬で治療効果が得られる数少ない抗 HIV 薬であり、服薬アドヒアランス向上と共に患者 QOL の向上も期待されている薬剤である。アタザナビルによる高ビリルビン血症が改善され、アタザナビルを継続使用できることは、HIV 治療にとって重要である。

資料

2.2 高ビリルビン血症への対処の現状

アタザナビルを含んだ抗 HIV 療法による無症候性高ビリルビン血症においては、薬剤を中止する他、回復する方法は現在存在しない。

2.3 治療計画設定の根拠

高ビリルビン血症を伴う疾患として、肝炎や肝硬変、肝癌、胆石症などの胆道閉塞疾患がある。これらの疾患に伴う高ビリルビン血症では、原因疾患に対する治療が行われる。しかし、アタザナビルによる無症候性高ビリルビン血症は、アタザナビルを中止によってのみ、ビリルビン値が回復される。

われわれは、アタザナビルを含めた抗 HIV 療法で、HIV 感染症が安定している状態にある患者にウルソデオキシコール酸の投与を開始し、明らかな血清ビリルビン値の低下を認めた症例を経験した。このことから本剤がアタザナビルによる無症候性高ビリルビン血症を改善できる可能性が示唆され、解決策のひとつとなると考えた。

実際の治療現場において慢性 C 型肝炎を合併し、HIV 感染症に対してアタザナビル(リトナビル併用)が使用された症例の経過を図1に示す。この症例は慢性肝炎に伴う肝酵素上昇が認められていた。更にアタザナビル(リトナビル併用)による高ビリルビン血症が存在していた。この症例に対して慢性肝炎の治療としてウルソデオキシコール酸(図1ウルソに相当)が処方された。このウルソデオキシコール酸開始後に高ビリルビン血症の改善が認められた。以後同様の経過を数例経験した。

以上の経験より、今回の臨床研究が計画されることとなった。

図1

