

総 説

HIV 感染者におけるテノホビルの腎障害

Tenofovir Nephrotoxicity in Patients with HIV-1 Infection

西 島 健, 湯永 博之

Takeshi NISHIJIMA and Hiroyuki GATANAGA

国立国際医療研究センターエイズ治療・研究開発センター

AIDS Clinical Center, National Center for Global Health and Medicine

はじめに

本稿では抗 HIV 薬テノホビルジソプロキシルマル酸塩 (以下 TDF) による腎障害について概説したい。TDF は核酸系逆転写酵素阻害薬 (NRTI) テノホビルのプロドラッグで, HIV と B 型肝炎ウイルスの逆転写酵素を阻害することで抗ウイルス効果を発揮する。TDF はウイルス学的効果, 忍容性が非常に高いうえに, エムトリシタビンとの合剤 (ツルバダ[®]) の開発により, 1 錠を 1 日 1 回内服すればよい簡便さも加わって, 各種の HIV 感染症治療ガイドラインで第一選択に位置づけられる薬剤である。たとえば米国保健福祉省の治療ガイドライン [Department of Health and Human Services (DHHS) ガイドライン] や, 2012 年版の英国のガイドライン [British HIV Association (BHIVA) ガイドライン] はテノホビル/エムトリシタビン合剤 (TDF/FTC) を唯一の好ましい NRTI と位置づけている。先進国における TDF/FTC の代替薬はアバカビル/ラミブジン合剤 (ABC/3TC) (エプジコム[®]) であるが, TDF は ABC や他の NRTI と比較して抗ウイルス効果が強く, 耐性変異を獲得しにくい¹⁾。特にウイルス量が 10 万コピーを超える症例において ABC/3TC と比較し, TDF/FTC の抗ウイルス効果の優位は確立しているといつてよいであろう²⁾。さらに B 型肝炎を合併する HIV 症例に対しては, TDF/FTC は唯一の第一選択の NRTI となる。上記を踏まえ, 腎障害は TDF の広く知られる有害事象ではあるものの, TDF の腎障害を疑う症例を前にしたときは, TDF の他 NRTI に対する優位性を考慮した上で, TDF の変更の必要性を慎重に判断すべきと思われる。

1. テノホビルによる腎障害の機序

テノホビルは抗ウイルス薬アデホビルやシドホビルに強

い腎毒性が認められたため, より腎毒性の少ない抗ウイルス薬を開発するという目的で作られた。その構造式はそれら 2 つの薬剤によく似ている (図 1)。腎臓においてテノホビルは, 糸球体からの濾過と尿細管からの分泌の両方によって排出される。尿細管細胞でテノホビルの能動輸送に関わるのが薬剤トランスポーター蛋白である。テノホビルの尿細管細胞への取込みには organic anion transporter (OAT) 1 がおもに関与し, 集合管への排出には multidrug resistant protein (MRP) 4 と 2 が関与する³⁾ (図 2)。MRP4 のテノホビル輸送における役割が確立しているのに対し, MRP2 の関与については議論が分かれる⁴⁾。

テノホビルによる腎障害の機序には未知の部分が多い。一つの仮説は, アデホビルやシドホビル同様, テノホビルは尿細管細胞のミトコンドリア障害を起こし, その結果腎障害が発生するというものである。テノホビルは他の NRTI と同様 DNA ポリメラーゼの阻害作用を持ち, ミトコンドリア DNA の合成を抑制することでミトコンドリア障害を起こしうる。しかしながら, 他の NRTI と比べるとミトコンドリア障害の程度は軽微であるため, これのみで腎障害を起こすとは考えにくい⁵⁾。そこで注目されているのが先述した薬剤トランスポーター蛋白である。トランスポーター蛋白と薬剤の相互作用, または蛋白を合成する遺伝子の一塩基変異などによりトランスポーター蛋白のテノホビル輸送能が低下し, テノホビルの細胞内濃度が上がってミトコンドリア障害を惹起する, という説が有力となっている。TDF の使用により急性尿細管壊死を起こした症例の腎生検で, 尿細管細胞のミトコンドリアが障害されて大小不同に変形していたという報告も, この説を裏付ける⁶⁾。

2. テノホビルの腎障害: 臨床からの報告

TDF は 2001 年以降米国で, 2002 年以降欧州で使用されはじめ, 2004 年以降わが国で使用可能となった。臨床において TDF の腎障害が注目され始めたのは 2003 年で, その年から翌 2004 年にかけて TDF の使用で腎性糖尿病, Fanconi

著者連絡先: 湯永博之 (〒162-8655 東京都新宿区戸山 1-21-1 国立国際医療研究センターエイズ治療・研究開発センター)

2012 年 8 月 28 日受付

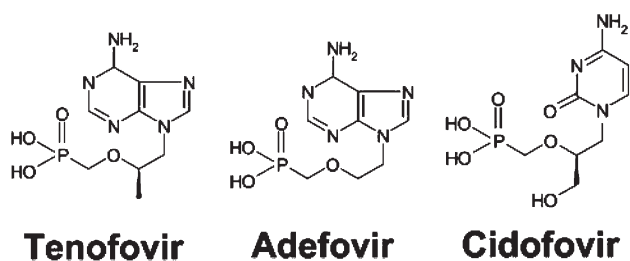


図 1 テノホビルの構造式

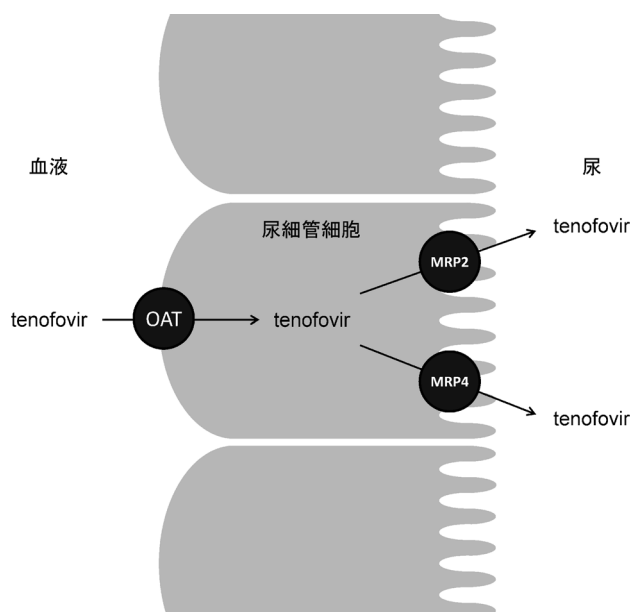


図 2 尿細管細胞におけるテノホビルの輸送

OAT, organic anion transporter ; MRP, multidrug resistant protein.

症候群、急性尿細管壊死・急性腎不全を起こした症例が相次いで報告された⁷⁻⁹⁾。しかしながら、これらの尿細管障害や急性腎不全を呈する症例は非常に稀であることが、その後の欧米と豪州における市販後調査等で明らかになった^{10,11)}。TDF を内服した 10,343 例を対象とした市販後調査は、急性もしくは慢性腎不全は 0.3%、Fanconi 症候群は<0.1%、グレード 1 以上の血清クレアチニン上昇は 2.2% にしか起こらなかったと報告している。TDF による腎機能の低下について検討したランダム化比較試験 (RCT)・観察研究は多数存在するが、比較的状态のよい症例を組み入れた RCT では TDF による腎機能低下はほとんどみられない一方、実際の臨床により近い症例を検討する観察研究では、TDF 使用群で腎機能が低下したという報告が多い¹¹⁻¹⁴⁾。それら 17 の研究をまとめたメタ解析が 2010 年に発表され、TDF 使用群では他の NRTI 使用群と比較して腎機能はより低下するものの、その低下幅はクレアチニン・クリアランス 3.92 mL/min と軽微であることを示したことで、TDF の腎

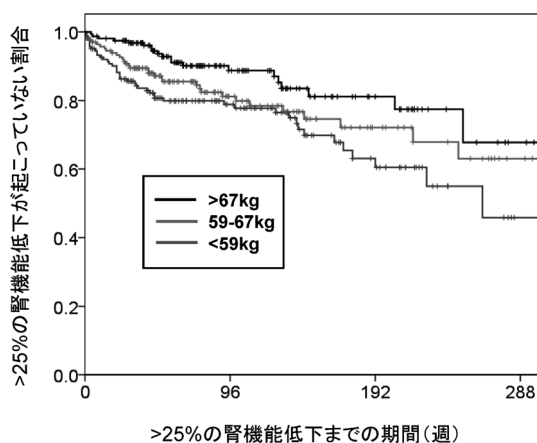


図 3 体重別に 25% 以上の腎機能低下の発生を示した Kaplan-Meier 曲線

体重<59 kg では体重>67 kg と比べ有意に腎機能低下が起こった。

機能障害を巡る論争は決着がついたかに見える¹⁵⁾。ただし、そのメタ解析に含まれたわが国からの Kinai らの報告では、TDF 使用群では他の NRTI 使用群と比較して 17 mL/min よりクレアチニン・クリアランスが低下しており¹⁴⁾、その低下幅は 17 の研究のなかで突出していることは注目に値する。このメタ解析が検討した報告のほとんどは欧米からのもので、アジアからの報告は Kinai らのもののみである。TDF による腎障害のリスク因子の一つとして低体重があげられるが、欧米人と比較し、日本人・アジア人の体重は一般に軽い。HIV 感染者でも日本における症例の体重は軽く、わが国の RCT である ET 試験組入れ症例の体重中央値は 64 kg であるのに対し、欧州発の ASSERT 試験症例の体重中央値は 72 kg であった¹⁶⁾。TDF 腎障害の研究で体重に焦点を当てたものは少ないが、TDF を使用した日本人 HIV 症例における検討で、腎機能障害をベースラインからの 25% 以上の推算糸球体濾過量 (eGFR) の低下と定義した場合に約 2 割が腎機能障害を呈し、また 5% が TDF 腎障害という臨床診断で TDF を中止もしくは変更した、という報告がある¹⁷⁾。その報告では、59 kg 未満の症例は 67 kg 以上の症例と比較して、より腎機能障害を起こしている¹⁷⁾ (図 3)。タイの同様の腎機能障害の定義を用いた検討でも、TDF 使用例の 19.3% が腎機能障害を発症している¹⁸⁾。上記の日本の報告では症例の体重中央値は 63 kg、タイの報告では 56.5 kg といずれも体重は軽い。また、日本人症例の初回治療において、TDF 使用群と ABC 使用群の腎機能の推移を比較した報告では、TDF 使用群で約 2 倍多く腎機能障害 (eGFR の 25% 以上の低下) が発生し、低体重であるほど TDF による腎機能障害が起こりやすい¹⁹⁾。その報告では、実際の腎機能は TDF 群で治療開始から 2

年で eGFR が平均 10 ml/min/1.73 m² 低下したのに比べ、ABC 群では 5.4 ml/min/1.73 m² の低下にとどまっている。これらの報告を踏まえると、日本人のように体格が小さい症例における TDF 腎障害は、軽度とは思われるものの、欧米からの報告と比べてより無視できないものである可能性は残されている。少なくとも、これまでのおもに欧米で行われた研究報告に拠る「TDF の腎障害は軽微である」というエビデンスが、日本・アジアの体重の軽い症例での TDF の長期使用においてもそのまま適応できるかどうかは未知といえよう。

3. TDF 腎障害のリスク因子

TDF による腎障害のリスク因子は 1) 慢性腎臓病 (CKD) のリスクと共通するリスク因子、2) HIV 感染症と関連する因子、3) 遺伝薬理学的因子に大別できる。CKD と共通するリスク因子は、高齢、低体重、腎毒性薬剤の併用、既存の腎疾患・腎機能低下、高血圧、糖尿病、脂質異常症、C 型肝炎、喫煙などがあげられる²⁰⁾。HIV 関連としては、低 CD4 値、AIDS の既往、そしてリトナビル併用プロテアーゼ阻害薬 (PI/r) の併用がある。TDF に PI/r を併用した症例では、非核酸系逆転写酵素阻害薬と併用した例に比べて、より腎機能が低下する²¹⁾。その機序は明らかではないものの、薬剤トランスポーター蛋白 MRP2 をリトナビルが阻害すること、プロテアーゼ阻害薬自体が CKD のリスクとなることなどが考えられている^{22,23)}。TDF を使用するには事前にこれらのリスク因子を評価しておくことが望ましい (表 1)。

一方、遺伝薬理学的なリスク因子ははまだ確立していない。TDF 腎障害の発症は個体差が大きいため、遺伝子多型の関与が疑われてきた。特に、尿細管の薬剤トランスポーター蛋白をコードする遺伝子の多型が同蛋白によるテノホ

ビルの輸送能を低下させ、尿細管細胞内のテノホビル濃度が上昇して尿細管障害を起こすのではないかと、という仮説は研究者の関心を呼び、いくつかの研究が報告された^{24,25)}。これまでに数カ所の遺伝子多型と尿細管障害の関連が示されたが、検討症例数が少ないこともありそれらの評価は確立していなかった。しかし、今年報告された日本人における検討で、MRP2 をコードする *ABCC2* 遺伝子の一塩基多型 2 カ所がそれぞれに強く尿細管障害と関連することが示された²⁶⁾。今後、これらの一塩基多型が臨床における尿細管障害さらには腎機能にどれほど影響するのか、検証が必要である。

4. TDF 腎障害のモニタリング

TDF 腎障害の主体は尿細管障害とされているが、そのスクリーニング検査として血清クレアチニンは感度が低い。TDF 腎障害のスクリーニングにはいくつかの尿細管マーカーが検討されているが、最も研究されているのは尿 β_2 ミクログロブリン (β_2M) である²⁷⁾。先述の ASSERT 試験は初回治療症例でエファビレンツをキードラッグに TDF/FTC と ABC/3TC をランダム割付し、腎機能の推移を比較した臨床研究だが、48 週の観察で eGFR の推移は両群に差を認めなかったものの、 β_2M は TDF/FTC 群で有意に上昇し、ABC/3TC 群で低下した。一方、尿 *N*-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG) は両群で差がなかった¹⁶⁾。わが国でアタザナビルをキードラッグに TDF/FTC と ABC/3TC を比較した前述の ET 試験でも、 β_2M は TDF/FTC 群で有意に上昇し ABC/3TC 群で低下する一方、リンの再吸収率では差がないという同様の結果であった²⁸⁾。 β_2M は低分子量タンパクで糸球体によって濾過され、ほぼその全量が近位尿細管で再吸収される。よって尿細管の障害が起こると尿中に排泄される β_2M が上昇する。どの程度の尿 β_2M の上昇で TDF を中止すべきという明確な基準はないが、当院では尿 $\beta_2M > 10,000 \mu\text{g/g Cre}$ が続く場合に重度の尿細管障害と見なし、TDF の中止も含めて検討することが多い。また、尿 $\beta_2M < 1,000 \mu\text{g/g Cre}$ では TDF の尿細管障害は否定的と考えている。外来の尿検査用検体は通常スポット尿であり、その濃さによって尿細管マーカーの値が変動するため、同時に尿クレアチニンを計測し、補正することが望ましい。

[補正式: $100 \times \text{尿 } \beta_2M (\mu\text{g/L}) \div \text{尿中クレアチニン (mg/dL)} = \text{尿 } \beta_2M (\mu\text{g/g Cre})$]

5. TDF と骨量減少

最近注目を集めている話題の一つとして、HIV 感染者の骨量減少がある。HIV 感染者では非感染者に比べ、40 歳以上の女性で約 2 倍、50 歳以上の男性で約 3 倍骨折の

表 1 テノホビル腎障害のリスク

| CKD と共通の リスク因子 | HIV 関連リスク因子 | 薬理遺伝学的 リスク因子 |
|-------------------|----------------------|----------------------|
| 高齢 | 低 CD4 値 | 尿細管輸送蛋白の 遺伝子一塩基多型 |
| 低体重 | AIDS の既往 | |
| 腎毒性薬剤 の併用 | リトナビル併用 プロテアーゼ阻害薬 | |
| 既存の腎疾患・ 腎機能低下 | | |
| 高血圧 | | |
| 糖尿病 | | |
| 脂質異常症 | | |
| C 型肝炎 | | |
| 喫煙 | | |

有病率が高いという報告があり²⁹⁾, HIV感染者の高齢化が進むなか, 骨量減少は予後に大きく影響する合併症と考えられている。わが国のデータは少ないが, 前述した低体重は骨粗鬆症のリスク因子でもあることを考慮すると, 将来的にわが国でも HIV感染者の骨折は大きな問題となるであろう。TDF 使用例では他の NRTI 使用例と比べて骨量がより減少することが報告されており^{30,31)}, わずかながら TDF 使用群では骨折が多い (ハザード比 1.12) という報告もある³²⁾。TDF による骨量減少の機序としては, 尿細管障害によるリンの排泄過多が原因の骨代謝の亢進が考えられている³³⁾。John's Hopkins 大学のレビューは, TDF 内服中で骨量が T スコア < -1.0 の症例にはリン再吸収率 (% TRP : $\{1 - (\text{尿中リン} \times \text{血清クレアチニン}) / (\text{血清リン} \times \text{尿中クレアチニン})\} \times 100$) を測定し, %TRP < 70~80% であれば TDF を変更するよう, また脆弱性骨折の既往がある, もしくは T スコア < -3 の症例では TDF の導入を避けるように推奨している³⁴⁾。近年米国においては, TDF の有害事象として腎障害よりもむしろ骨量減少のほうが目ざされている感もある。骨粗鬆症のスクリーニングとして, 閉経後女性もしくは 50 歳以上の男性の症例では一度は二重エネルギー X 線吸収法 (DEXA) による骨量測定を行い³⁵⁾, TDF 内服例であれば % TRP を測定しておきたい。

おわりに

現在のところ TDF は NRTI のなかで最も優れた薬剤と考えられる。よって, どの程度の腎障害が起こったら TDF を変更すべきかの判断は容易ではない。慢性 B 型肝炎の合併例ではなおさらである。TDF の変更が不可欠なのは, 急性尿細管壊死, 間質性腎炎 (稀だが報告がある³⁶⁾), Fanconi 症候群などの重篤な尿細管障害, 他の原因が否定的な状況での TDF による著しい腎機能低下等であろうが, それ以外は症例ごとの判断が求められる。TDF を開始する際には TDF 腎障害のリスク因子を検討し, 開始後は血清クレアチニンによる eGFR と尿定性検査, 加えて優れた TDF 腎障害のスクリーニングマーカーである尿 β_2 ミクログロブリンを定期的に測定することが望ましい。

文 献

- 1) Louie M, Hogan C, Hurley A, Simon V, Chung C, Padte N, Lamy P, Flaherty J, Coakley D, Di Mascio M, Perelson AS, Markowitz M : Determining the antiviral activity of tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naive chronically HIV-1-infected individuals. *AIDS* 17 : 1151-1156, 2003.
- 2) Sax PE, Tierney C, Collier AC, Daar ES, Mollan K, Budhathoki C, Godfrey C, Jahed NC, Myers L, Katzenstein D, Farajallah A, Rooney JF, Ha B, Woodward WC, Feinberg J, Tashima K, Murphy RL, Fischl MA : Abacavir/lamivudine versus tenofovir DF/emtricitabine as part of combination regimens for initial treatment of HIV : Final results. *J Infect Dis* 204 : 1191-1201, 2011.
- 3) Ray AS, Cihlar T, Robinson KL, Tong L, Vela JE, Fuller MD, Wieman LM, Eisenberg EJ, Rhodes GR : Mechanism of active renal tubular efflux of tenofovir. *Antimicrob Agents Chemother* 50 : 3297-3304, 2006.
- 4) Imaoka T, Kusuhara H, Adachi M, Schuetz JD, Takeuchi K, Sugiyama Y : Functional involvement of multidrug resistance-associated protein 4 (MRP4/ABCC4) in the renal elimination of the antiviral drugs adefovir and tenofovir. *Mol Pharmacol* 71 : 619-627, 2007.
- 5) Birkus G, Hitchcock MJ, Cihlar T : Assessment of mitochondrial toxicity in human cells treated with tenofovir : Comparison with other nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 46 : 716-723, 2002.
- 6) Herlitz LC, Mohan S, Stokes MB, Radhakrishnan J, D'Agati VD, Markowitz GS : Tenofovir nephrotoxicity : Acute tubular necrosis with distinctive clinical, pathological, and mitochondrial abnormalities. *Kidney Int* 78 : 1171-1177, 2010.
- 7) Peyriere H, Reynes J, Rouanet I, Daniel N, de Boever CM, Mauboussin JM, Leray H, Moachon L, Vincent D, Salmon-Ceron D : Renal tubular dysfunction associated with tenofovir therapy : Report of 7 cases. *J Acquir Immune Defic Syndr* 35 : 269-273, 2004.
- 8) Murphy MD, O'Hearn M, Chou S : Fatal lactic acidosis and acute renal failure after addition of tenofovir to an antiretroviral regimen containing didanosine. *Clin Infect Dis* 36 : 1082-1085, 2003.
- 9) Karras A, Lafaurie M, Furco A, Bourgarit A, Droz D, Sereni D, Legendre C, Martinez F, Molina JM : Tenofovir-related nephrotoxicity in human immunodeficiency virus-infected patients : Three cases of renal failure, Fanconi syndrome, and nephrogenic diabetes insipidus. *Clin Infect Dis* 36 : 1070-1073, 2003.
- 10) Nelson MR, Katlama C, Montaner JS, Cooper DA, Gazzard B, Clotet B, Lazzarin A, Schewe K, Lange J, Wyatt C, Curtis S, Chen SS, Smith S, Bischofberger N, Rooney JF : The safety of tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HIV infection in adults : The first 4 years. *AIDS* 21 : 1273-1281, 2007.
- 11) Izzedine H, Hulot JS, Vittecoq D, Gallant JE, Staszewski S, Launay-Vacher V, Cheng A, Deray G : Long-term renal

- safety of tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral-naive HIV-1-infected patients. Data from a double-blind randomized active-controlled multicentre study. *Nephrol Dial Transplant* 20 : 743–746, 2005.
- 12) Horberg M, Tang B, Towner W, Silverberg M, Bersoff-Matcha S, Hurley L, Chang J, Blank J, Quesenberry C, Jr., Klein D : Impact of tenofovir on renal function in HIV-infected, antiretroviral-naive patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 53 : 62–69, 2010.
 - 13) Gallant JE, Moore RD : Renal function with use of a tenofovir-containing initial antiretroviral regimen. *AIDS* 23 : 1971–1975, 2009.
 - 14) Kinai E, Hanabusa H : Progressive renal tubular dysfunction associated with long-term use of tenofovir DF. *AIDS Res Hum Retroviruses* 25 : 387–394, 2009.
 - 15) Cooper RD, Wiebe N, Smith N, Keiser P, Naicker S, Tonelli M : Systematic review and meta-analysis : Renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 51 : 496–505, 2010.
 - 16) Post FA, Moyle GJ, Stellbrink HJ, Domingo P, Podzamczar D, Fisher M, Norden AG, Cavassini M, Rieger A, Khuong-Josses MA, Branco T, Pearce HC, Givens N, Vavro C, Lim ML : Randomized comparison of renal effects, efficacy, and safety with once-daily abacavir/lamivudine versus tenofovir/emtricitabine, administered with efavirenz, in antiretroviral-naive, HIV-1-infected adults : 48-week results from the ASSERT study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 55 : 49–57, 2010.
 - 17) Nishijima T, Komatsu H, Gatanaga H, Aoki T, Watanabe K, Kinai E, Honda H, Tanuma J, Yazaki H, Tsukada K, Honda M, Teruya K, Kikuchi Y, Oka S : Impact of small body weight on tenofovir-associated renal dysfunction in HIV-infected patients : A retrospective cohort study of Japanese patients. *PLoS One* 6 : e22661, 2011.
 - 18) Chaisiri K, Bowonwatanuwong C, Kasettrat N, Kiartiburanakul S : Incidence and risk factors for tenofovir-associated renal function decline among Thai HIV-infected patients with low-body weight. *Curr HIV Res* 8 : 504–509, 2010.
 - 19) Nishijima T, Gatanaga H, Komatsu H, Tsukada K, Shimbo T, Aoki T, Watanabe K, Kinai E, Honda H, Tanuma J, Yazaki H, Honda M, Teruya K, Kikuchi Y, Oka S : Renal function declines more in tenofovir- than abacavir-based antiretroviral therapy in low-body weight treatment-naive patients with HIV infection. *PLoS One* 7 : e29977, 2012.
 - 20) Gupta SK, Eustace JA, Winston JA, Boydston II, Ahuja TS, Rodriguez RA, Tashima KT, Roland M, Franceschini N, Palella FJ, Lennox JL, Klotman PE, Nachman SA, Hall SD, Szczech LA : Guidelines for the management of chronic kidney disease in HIV-infected patients: Recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 40 : 1559–1585, 2005.
 - 21) Goicoechea M, Liu S, Best B, Sun S, Jain S, Kemper C, Witt M, Diamond C, Haubrich R, Louie S : Greater tenofovir-associated renal function decline with protease inhibitor-based versus nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor-based therapy. *J Infect Dis* 197 : 102–108, 2008.
 - 22) Cihlar T, Ray AS, Laflamme G, Vela JE, Tong L, Fuller MD, Roy A, Rhodes GR : Molecular assessment of the potential for renal drug interactions between tenofovir and HIV protease inhibitors. *Antivir Ther* 12 : 267–272, 2007.
 - 23) Mocroft A, Kirk O, Reiss P, De Wit S, Sedlacek D, Beniowski M, Gatell J, Phillips AN, Ledergerber B, Lundgren JD : Estimated glomerular filtration rate, chronic kidney disease and antiretroviral drug use in HIV-positive patients. *AIDS* 24 : 1667–1678, 2010.
 - 24) Rodriguez-Novoa S, Labarga P, Soriano V, Egan D, Albalater M, Morello J, Cuenca L, Gonzalez-Pardo G, Khoo S, Back D, Owen A : Predictors of kidney tubular dysfunction in HIV-infected patients treated with tenofovir : A pharmacogenetic study. *Clin Infect Dis* 48 : e108–116, 2009.
 - 25) Izzedine H, Hulot JS, Villard E, Goyenville C, Dominguez S, Ghosn J, Valantin MA, Lechat P, Deray AG : Association between *ABCC2* gene haplotypes and tenofovir-induced proximal tubulopathy. *J Infect Dis* 194 : 1481–1491, 2006.
 - 26) Nishijima T, Komatsu H, Higasa K, Takano M, Tsuchiya K, Hayashida T, Oka S, Gatanaga H : Single nucleotide polymorphisms in *ABCC2* associate with tenofovir-induced kidney tubular dysfunction in Japanese patients with HIV-1 infection : A pharmacogenetic study. *Clin Infect Dis* 55 : 1558–1567, 2012.
 - 27) Gatanaga H, Tachikawa N, Kikuchi Y, Teruya K, Genka I, 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 : 744–748, 2006.
 - 28) Nishijima T, Takano M, Ishisaka M, Komatsu H, Gatanaga H, Kikuchi Y, Endo T, Horiba M, Kaneda S, Uchiumi H, Koibuchi T, Naito T, Yoshida M, Tachikawa N, Ueda M, Yokomaku Y, Fujii T, Higasa S, Takada K, Yamamoto M, Matsushita S, Tateyama M, Tanabe Y, Mitsuya H, Oka S ; on behalf of the Epzicom-Truvada study team : Abacavir/

- Lamivudine versus Tenofovir/Emtricitabine with Atazanavir/Ritonavir for Treatment-naïve HIV-infected Japanese : A randomized multisite trial. *Intern Med* (in press).
- 29) Triant VA, Brown TT, Lee H, Grinspoon SK : Fracture prevalence among human immunodeficiency virus (HIV)-infected versus non-HIV-infected patients in a large U.S. healthcare system. *J Clin Endocrinol Metab* 93 : 3499–3504, 2008.
- 30) McComsey GA, Kitch D, Daar ES, Tierney C, Jahed NC, Tebas P, Myers L, Melbourne K, Ha B, Sax PE : Bone mineral density and fractures in antiretroviral-naïve persons randomized to receive abacavir-lamivudine or tenofovir disoproxil fumarate-emtricitabine along with efavirenz or atazanavir-ritonavir : Aids Clinical Trials Group A5224s, a substudy of ACTG A5202. *J Infect Dis* 203 : 1791–1801, 2011.
- 31) Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, DeJesus E, Suleiman JM, Miller MD, Coakley DF, Lu B, Toole JJ, Cheng AK : Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients : A 3-year randomized trial. *JAMA* 292 : 191–201, 2004.
- 32) Bedimo R, Maalouf NM, Zhang S, Drechsler H, Tebas P : Osteoporotic fracture risk associated with cumulative exposure to tenofovir and other antiretroviral agents. *AIDS* 26 : 825–831, 2012.
- 33) Fux CA, Rauch A, Simcock M, Bucher HC, Hirschel B, Opravil M, Vernazza P, Cavassini M, Bernasconi E, Elzi L, Furrer H : Tenofovir use is associated with an increase in serum alkaline phosphatase in the Swiss HIV Cohort Study. *Antivir Ther* 13 : 1077–1082, 2008.
- 34) Walker Harris V, Brown TT : Bone Loss in the HIV-Infected patient : Evidence, clinical implications, and treatment strategies. *J Infect Dis* 205 (Suppl 3) : S391–398, 2012.
- 35) McComsey GA, Tebas P, Shane E, Yin MT, Overton ET, Huang JS, Aldrovandi GM, Cardoso SW, Santana JL, Brown TT : Bone disease in HIV infection: A practical review and recommendations for HIV care providers. *Clin Infect Dis* 51 : 937–946, 2010.
- 36) Schmid S, Opravil M, Moddel M, Huber M, Pfammatter R, Keusch G, Ambuhl P, Wuthrich RP, Moch H, Varga Z : Acute interstitial nephritis of HIV-positive patients under atazanavir and tenofovir therapy in a retrospective analysis of kidney biopsies. *Virchows Arch* 450 : 665–670, 2007.