

症例報告

アタザナビルからドルテグラビルへ変更し約1年後に アタザナビルによる尿路結石を再発した1例

備後 真登¹⁾, 上久保淑子¹⁾, 一木 昭人¹⁾, 近澤 悠志¹⁾, 村松 崇¹⁾, 横田 和久¹⁾,
四本美保子¹⁾, 萩原 剛¹⁾, 天野 景裕^{1,2)}, 福武 勝幸^{1,2)}

¹⁾ 東京医科大学 臨床検査医学分野, ²⁾ 同 血液凝固異常症遺伝子研究寄附講座

目的: アタザナビル (atazanavir : ATV) 長期内服例で薬剤性の尿路結石症が報告されており, 尿路結石発症時には他剤への変更が考慮される。ATV 内服中に尿路結石症を合併し, ドルテグラビル (dolutegravir : DTG) へ変更した約1年後に尿路結石が再発した症例を経験したので報告する。

症例: 30代, 男性。13年前に HIV 感染症と診断され, 10年前に ritonavir-boosted ATV (ATV/r) を含むレジメンで ART を開始した。2年前に排尿時の排石があり, 結石分析で ATV による結石と判明していたが, 1年前に再度結石症状を認め, ATV/r を DTG へ変更していた。今回, 右腰背部の激痛があり救急外来を受診, 腹部 CT 検査で右水腎症と尿管内に数 mm 大の淡い high density area を認めその数日後に排石があり, 結石分析で原因は DTG ではなく ATV と判明した。

考察: 過去に ATV を服用していた症例では, 中止後でも ATV による尿路結石症を発症する可能性があり, 長期の注意深い経過観察が必要であると考えられた。

キーワード: アタザナビル, 尿路結石, ドルテグラビル, 結石分析

日本エイズ学会誌 21 : 90-94, 2019

緒言

HIV 感染症はプロテアーゼ阻害薬の登場による多剤併用療法 (Antiretroviral therapy : ART) の導入で, コントロール可能な慢性感染症となった。初期のプロテアーゼ阻害薬であるインジナビル (indinavir : IDV) では, 尿路結石の予防のために大量の飲水が必要であった。その後登場したアタザナビル (atazanavir : ATV) では, 尿路結石症の発症は比較的少ないと考えられていたが¹⁾, 長期内服例において薬剤性の尿路結石症が報告されており^{2,3)}, 尿路結石発症例では他の抗 HIV 薬への変更が考慮される。一方, ドルテグラビル (dolutegravir : DTG) は 2018 年 9 月現在, 国内で上市されているインテグラーゼ阻害薬の中で最も新しい薬剤であり, 1 日 1 回の内服で十分な抗ウイルス活性をもち副作用も比較的少ないことから⁴⁾, 欧米や日本のガイドラインでも初回治療での第 1 選択薬の 1 つとなっている^{5,6)}。

今回われわれは, ATV 内服中に尿路結石症を合併したため DTG へ変更したが, 約 1 年後に尿路結石症を再発した症例を経験した。DTG による尿路結石は文献検索した範囲では報告されておらず, 尿路結石の原因を検討したので報告する。

症例

症例 : 30 代, 男性。日本人。

既往歴 : 特記事項なし。抗 HIV 薬以外の内服歴はなし。

現病歴 : 13 年前に HIV 感染症と診断され, 11 年前に当院へ紹介受診となった (当院初診時 HIV-RNA 17,000 copies/mL, CD4 細胞数 290/μL)。10 年前にテノホビル (tenofovir : TDF) + ラミブジン (lamivudine : 3TC) + ATV + ritonavir (ATV/r) で ART を開始し, HIV-RNA は検出感度未満で CD4 細胞数は 600~800/μL とウイルスと免疫機能のコントロールは良好であった。7 年前頃から定期検査で尿潜血が陽性になることがあり, 5 年前頃から外来受診時に時折腰痛を訴えていた。ATV による尿路結石の可能性を考え ART の変更を検討していたが, 患者の希望が強く ATV を含む ART を継続していた。2 年前に排尿時の排石があり, 結石の赤外分光分析で ATV による尿路結石症と診断した。1 年前にも再度結石症状を認め, 患者の同意も得られたため TDF + 3TC + ATV/r から TDF + 3TC + DTG へ ART を変更していた。今回, 変更の 1 年後, 右腰背部に激痛を認めたため, 外来受診し緊急入院となった。

経過 : 入院 1 週間前から血尿と排石を何度か認めていたため, 尿路結石症を疑って腹部単純 CT 検査を施行した (図 1)。CT 検査では右腎腫大と水腎症があり, 右尿管内に淡い high density area を認め, この部位が閉塞機転となっていた (図 1, 矢印)。まず, 飲水負荷で自然排石を待つ

著者連絡先 : 備後真登 (〒160-0023 東京都新宿区西新宿 6-7-1 東京医科大学臨床検査医学分野)

2018 年 10 月 22 日受付 ; 2019 年 1 月 19 日受理

だが、1週間後に estimated glomerular filtration rate (eGFR) は入院前の 70 mL/min/1.73 m² から 36.5 mL/min/1.73 m² へ低下したため尿路結石による腎後性腎不全と診断し、ART をいったん休薬とした。入院から数日後、排石があったため結石の赤外分光分析を行ったところ、ATV と類似した Infrared (IR) パターンが得られた。約2カ月後に eGFR > 50 mL/min と改善したため、腎臓への影響を考慮しアバカビル (abacavir : ABC) + 3TC + DTG へ変更して ART を再開することを提案したが、患者が新たな薬剤の副作用を懸念し同意が得られなかったため、同じレジメン (TDF + 3TC + DTG) で ART を再開した。その後 eGFR の再低下を認め、DTG による見かけ上の低下と説明したが、患者が腎機能増悪に対する不安を強く訴えた。そのため DTG からラルテグラビル (raltegravir : RAL) への変更を提案したが、

1日2回の内服は困難であるとの理由で、やむを得ず患者の希望する TDF + 3TC + ATV/r へ戻した。その後、eGFR は低下せずに経過し、再び排石があり画像上の水腎症も改善した (図2)。再排石された結石の赤外分光分析では、ATV と類似した IR パターンが得られ、ATV による結石と判断した。ART 変更の必要性を繰り返し説明し、TDF + 3TC + ATV/r へ戻した9カ月後に ABC + 3TC + リルピビリン (rilpivirine : RPV) に ART を変更し、eGFR の悪化はなく経過した。

結石成分に関する検討

結石分析では結石の赤外吸収スペクトル (IR パターン) を測定し、成分の同定および成分比率の算出が行われる⁷⁾。本症例では DTG 内服中の尿路結石症であったことから、

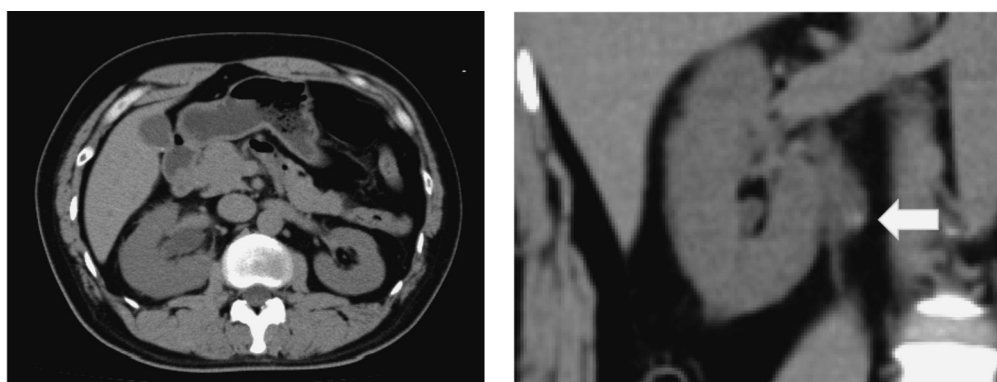


図1 入院時の腹部単純 CT 画像
1年前に ATV は中止しており、尿路結石発症時 (白矢印)、ATV は内服していなかった。

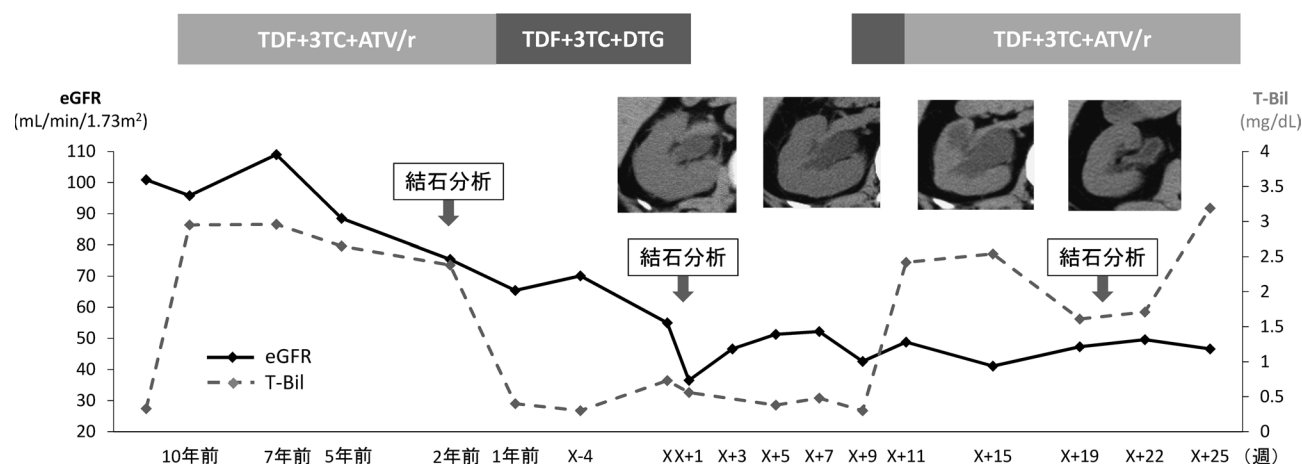


図2 症例の臨床経過
ATV 内服中であった2年前の1回目の結石分析で、ATV による尿路結石と診断された。その後も排石があり、ATV/r を DTG へ変更した。ATV 中止1年後に尿路結石を再度発症し2回目の結石分析を行ったが、ATV による尿路結石と診断された。X+11週に患者の希望で再び DTG から ATV/r へ変更し、X+20週に排石があり水腎症は改善したが、3回目の結石分析でも ATV による尿路結石と診断された (X : 入院日)。

結石と DTG との関係を検討することが必要と考えられた。同検査の委託先（エスアールエル株式会社：SRL 社）には ATV の IR パターンのデータはすでにあつたが、DTG の IR パターンのデータはなかったため、厚生労働省エイズ治療薬研究班より DTG 原末の提供を受け、SRL 社に結石分析を依頼した。その結果、X+1 週（ATV 中止 1 年後）に排石された患者の尿路結石は ATV と類似した IR パターンを示し、DTG とは明らかに異なる IR パターンを示したため、ATV による尿路結石と診断した（図 3）。

考 察

抗 HIV 薬として使用されるプロテアーゼ阻害薬の中では IDV による尿路結石が有名であったが、ATV の長期内服患者でも尿路結石症は報告されている^{1,2)}。Hamada らはプロテアーゼ阻害薬を含む ART で治療中の患者において、ATV/r を内服している群が IDV を除く他のプロテアーゼ阻害薬を内服している群と比べ、尿路結石症の発症率が約 10 倍高かったことを報告している⁸⁾。最新のガイドラインで推奨される初回治療の ART レジメンの中でプロテアーゼ阻害薬はダルナビル（darunavir : DRV）のみとなっているが⁶⁾、DRV/r では AVT/r と比べ尿路結石症は発症しにく

いとされている⁹⁾。

ATV 内服患者における尿路結石症の発症率については、いくつかの後方視的研究で報告されている。Couzigou らは ATV 内服患者 1,134 人中 11 人（1%）が結石分析で ATV による尿路結石と診断され、内服期間は 15.6~30.9 カ月であったと報告している²⁾。本邦からは、Hamada らが ATV 内服患者 465 人中 31 人（6.7%、23.7/1,000 人年）が内服期間中央値 24.5 カ月で尿路結石症を発症したと報告し⁸⁾、吉岡らは ATV 内服患者 425 人中 21 人（4.9%）が内服期間 8~72 カ月（平均 38.9 カ月）で発症したと報告している¹⁰⁾。本症例では ATV 内服開始後 3 年で尿潜血が出現しており、この時点で尿路結石を発症していたと考えると上述の 3 報告に矛盾のない経過であった。

本症例は DTG 内服中に尿路結石症を発症したため、原因としてまずは DTG を疑ったが、結石分析では患者の結石の IR パターンが ATV と類似しており、DTG と一致しないことが確認され（図 3e）、ATV による尿路結石症と診断した。また、ATV 内服を中止した約 1 年後に ATV による尿路結石症を発症したため、DTG へ処方変更後も手元に残っていた ATV を内服し続けていた可能性が考えられたが、DTG 処方期間における総ビリルビン値（T-Bil）は 0.30~

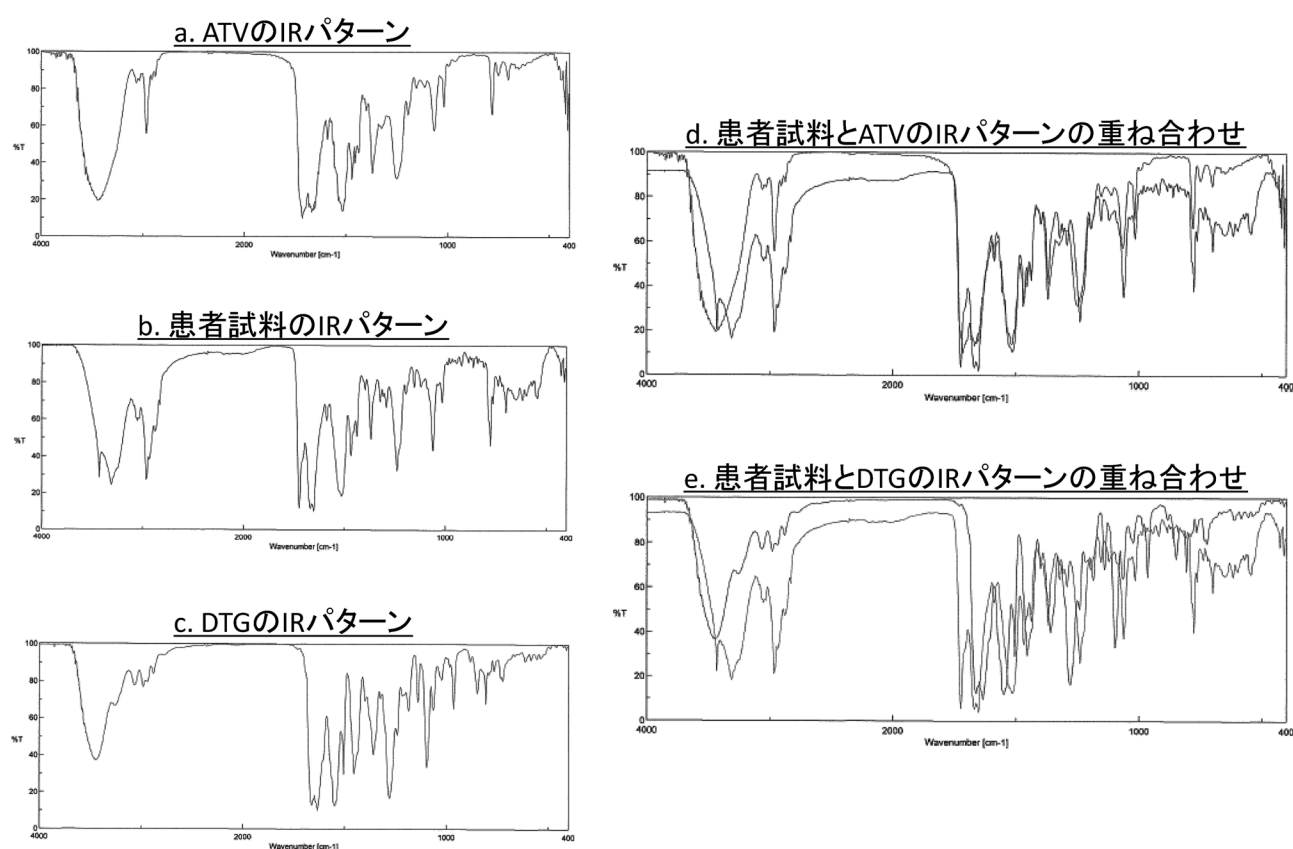


図 3 2 回目（X+1 週，ATV 中止 1 年後）の尿路結石の赤外分光分析

0.73 mg/dL と基準範囲内 (0.2~1.2 mg/dL) であり, ATV 処方期間における T-Bil は ATV の影響により 1.5 mg/dL 以上であったため (図 2), この 1 年間は ATV の使用はなかったものと判断した。

Couzigou ら, Hamada ら, 吉岡らの報告では, ATV 内服中止後に尿路結石症を再発した症例は認めなかった。本症例で ATV 中止 1 年後に ATV による尿路結石症を発症した理由として, ATV の内服期間が長く, ATV による結石が尿管や腎盂に多く形成されており, それが時間を経て尿管へ落ちることにより尿路結石症を発症した可能性が考えられた。本症例での尿路結石は CT で淡い high density を示したが, ATV による尿路結石は一般的にレントゲン透過性であり, KUB や CT でも検出できないと報告されている^{10,11)}。過去あるいは現在 ATV の内服歴がある患者ですでに尿路結石が形成されているかをあらかじめ画像検査で認識できれば, 疾患発症のリスクを知り発症時に迅速な対応が可能である点から有用と考えられるが, 腹部超音波検査や KUB, CT では ATV による尿路結石を検出できないという問題がある。

ATV は国内のガイドラインでは初回治療選択薬から外れており⁶⁾, また尿路結石症合併のない ATV 内服患者においても, 新しい抗 HIV 薬への変更が進んでいる。しかし過去に ATV を内服していた症例では, 本症例のように中止後も ATV による尿路結石症を発症する可能性がある。ATV による尿路結石は画像検査で検出不可能であることが多く, 将来の尿路結石症発症の予測は困難であるため, 自覚症状の確認と定期的な尿検査の実施などにより, 長期にわたる注意深い経過観察が必要であると考えられる。

謝辞

本論文の要旨は, 第 29 回日本エイズ学会学術集会・総会で発表した (2015 年 12 月) ものであり, 発表に際して細部にわたりご指導いただいた故山元泰之臨床准教授に著者一同, 心から深謝するとともにご冥福をお祈り致します。DTG 原末は厚生労働省エイズ治療薬研究班を介して ChemScene 社より入手した。

利益相反: 本研究において利益相反に該当する事項はない。

文 献

- 1) Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, Chetchotisakd P, Corral J, David N, Moyle G, Mancini M, Percival L, Yang R, Thiry A, McGrath D; CASTLE Study Team : Once-daily atazanavir/ritonavir versus twice-daily lopinavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients : 48 week efficacy and safety results of the CASTLE study. *Lancet* 372 : 646-655, 2008.
- 2) Couzigou C, Daudon M, Meynard JL, Borsa-Lebas F, Higuieret D, Escaut L, Zucman D, Liotier JY, Quences JL, Asselah K, May T, Neau D, Vittecoq D : Urolithiasis in HIV-positive patients treated with atazanavir. *Clin Infect Dis* 45 : e105-108, 2007.
- 3) Chang HR, Pella PM : Atazanavir urolithiasis. *N Engl J Med* 355 : 2158-2159, 2006.
- 4) Raffi F, Rachlis A, Stellbrink HJ, Hardy WD, Torti C, Orkin C, Bloch M, Podzamczar D, Pokrovsky V, Pulido F, Almond S, Margolis D, Brennan C, Min S; SPRING-2 Study Group : Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection : 48 week results from the randomized double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. *Lancet* 381 : 735-743, 2013.
- 5) Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV. What to Start : Initial Combination Regimens for the Antiretroviral-Naïve Patient. Department of Health and Human Services Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents (a Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council). Last Updated March 27, 2018. <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/1/adult-and-adolescent-treatment-guidelines/>
- 6) 厚生労働行政推進調査事業費補助金エイズ対策政策研究事業「HIV 感染症及びその合併症の課題を克服する研究」班 : 抗 HIV 治療ガイドライン. 2018 年 6 月 15 日版. <https://www.haart-support.jp/guideline.htm>
- 7) 山口聡 : 尿路結石と臨床検査. *生物試料分析* 32 : 200-214, 2009.
- 8) Hamada Y, Nishijima T, Watanabe K, Komatsu H, Tsukada K, Teruya K, Gatanaga H, Kikuchi Y, Oka S : High incidence of renal stones among HIV-infected patients on ritonavir-boosted atazanavir than in those receiving other protease inhibitor-containing antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 55 : 1262-1269, 2012.
- 9) Nishijima T, Hamada Y, Watanabe K, Komatsu H, Kinai E, Tsukada K, Teruya K, Gatanaga H, Kikuchi Y, Oka S : Ritonavir-boosted darunavir is rarely associated with nephrolithiasis compared with ritonavir-boosted atazanavir in HIV-infected patients. *PLoS ONE* 8 : e77268, 2013.
- 10) 吉岡巖, 金宮健翁, 木下竜弥, 鄭則秀, 原田泰規, 上平朝子, 白阪琢磨, 岡聖次 : 抗 HIV 薬 Atazanavir 内服患者に発生した尿路結石症の検討. *泌尿器外科* 27 : 1823-1827, 2014.

- 11) Moriyama Y, Minamidate Y, Yasuda M, Ehara H, Kikuchi M, Tsuchiya T, Deguchi T, Tsurumi H : Acute renal failure due to bilateral ureteral stone impaction in an HIV-positive patient. *Urol Res* 36 : 275-277, 2008.

A Case of Recurrent Atazanavir-Associated Urolithiasis 1 Year after Switching of ART from Atazanavir to Dolutegravir

Masato BINGO¹⁾, Yoshiko KAMIKUBO¹⁾, Akito ICHIKI¹⁾, Yushi CHIKASAWA¹⁾, Takashi MURAMATSU¹⁾, Kazuhisa YOKOTA¹⁾, Mihoko YOTSUMOTO¹⁾, Takeshi HAGIWARA¹⁾, Kagehiro AMANO^{1,2)} and Katsuyuki FUKUTAKE^{1,2)}

¹⁾ Department of Laboratory Medicine, and ²⁾ Department of Molecular Genetics of Coagulation Disorders, Tokyo Medical University

Objective : Urolithiasis has been reported in HIV-positive patients treated long term with atazanavir (ATV). Switching to other antiretroviral drugs is therefore recommended in patients who develop stones. We report a case of urolithiasis in an HIV-positive patient who had been switched from ATV to dolutegravir (DTG) about a year earlier because of ATV-associated urolithiasis.

Case : A Japanese man in his thirties had been diagnosed with HIV infection 13 years previously. He was treated with combination antiretroviral therapy including ATV, ritonavir (ATV/r), tenofovir, and lamivudine starting 10 years previously. A year before the current presentation, he spontaneously passed a kidney stone. Analysis of the stone indicated a diagnosis of ATV-associated urolithiasis. The ATV/r in his HIV-treatment regimen was therefore switched to DTG. After approximately 1 year on DTG, he presented to the emergency department with colicky right flank pain. Abdominal computed tomography revealed right hydronephrosis and several slightly high density, millimeter-sized lesions in the right ureter, consistent with urolithiasis. Several days later, he passed a stone. Analysis of the stone again showed ATV-associated urolithiasis.

Discussion : Because it is possible for ATV-associated urolithiasis to recur even after cessation of ATV, patients previously treated with ATV should be carefully followed.

Key words : atazanavir, urolithiasis, dolutegravir, calculus analysis