

第20回日本エイズ学会 ECC 山口メモリアルエイズ研究奨励賞受賞研究

ベトナム人 HIV 感染者における抗ウイルス薬 テノビルフマル酸による腎機能障害に関する研究

Nephrotoxicity Caused by Antiviral Agent Tenofovir Disoproxil Fumarate in Vietnamese HIV-Infected Patients

水 島 大 輔

Daisuke MIZUSHIMA

国立国際医療研究センター病院エイズ治療研究開発センター

AIDS Clinical Center, National Center for Global Health and Medicine

日本エイズ学会誌 22: 77-86, 2020

研究 背 景

多剤併用抗ウイルス療法 (antiretroviral therapy ; ART) により, HIV 感染者の生命予後は飛躍的に改善した¹⁾。長期生存が可能な時代となり, HIV は慢性疾患の様相を呈している一方で, 内服薬による長期合併症や腎機能障害等の生活習慣病, 悪性腫瘍などが HIV 感染者の予後を規定する大きな要因となっている¹⁾。ベトナムにおける HIV 感染者において, Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) は, 2010 年の世界保健機構 (WHO) の HIV 感染症のガイドラインで第一選択薬に推奨されて以降, その使用が急増している。一方, TDF により引き起こされる有害事象として腎機能障害が知られており, 低体重がそのリスク因子と考えられている。ベトナム人は, 一般的に米国人や日本人と比較して低体重であり, TDF による腎機能障害が懸念されるが, ベトナムでは腎機能のモニタリングが十分ではなく, 慢性腎臓病の実態も明らかではなかった。そこで, 当研究では, ベトナムや他の発展途上国におけるよりよい TDF 腎障害の管理について提言するために, TDF の使用が急増しているベトナム人 HIV 感染者における TDF による腎機能障害の発症率とそのリスク因子および腎機能障害の早期マーカーについて下記の検討を行った。

1. ベトナム人 HIV 感染者における TDF 使用の腎機能に及ぼす影響の横断的検討
2. ベトナム人 HIV 感染者における TDF 使用の腎機能に及ぼす影響の経時的検討
3. TDF による腎障害の早期マーカーとしての β_2 マイ

クログロブリン (MG) の有用性に関する検討

上記3項目を検討することで, 最も使用される抗 HIV 薬の1つである TDF の代表的な有害事象である腎障害の発症率とそのリスク因子, 腎障害の早期マーカーの有用性についての知見を集積し, TDF のより安全な使用に役立てることで, HIV 感染者の臨床に資することを目的とした。

研究 結 果

1. ベトナム人 HIV 感染者における TDF 使用の腎機能に及ぼす影響の横断的検討²⁾

ベトナム・ハノイ国立熱帯病病院 (National Hospital of Tropical Diseases ; NHTD) における単施設横断的研究で, 抗 HIV 療法治療中の HIV 感染者の腎機能障害の有病割合を評価し, TDF の使用を含んだその関連因子を検討した。対象症例は NHTD の HIV 感染者コホートに登録されている 18 歳以上の既治療ベトナム人 HIV 感染者とした。同コホートでは, 毎年 4~5 月および 10~11 月の年 2 回定期検査を実施しており, 2011 年 10~11 月および 2012 年 4~5 月の定期的な受診日にとも到来した感染者を横断的に解析した。

同施設では, 血清クレアチニンの測定が酵素法でなく Jaffe 法で行われているため, 腎機能に関して, 日本腎臓学会が推奨する eGFR の推算式 $\text{JeGFR} : \text{eGFR} = 194 \times (\text{血清クレアチニン})^{-1.094} \times (\text{年齢})^{-0.287}$ (女性は $\times 0.739$)³⁾ ではなく, クレアチニン・クリアランスとして Cockcroft-Gault 式 $[(140 - \text{年齢}) / (\text{血清クレアチニン} \times 72)]$ (女性は $\times 0.85$)⁴⁾ を用いた算出した。また, 以下の変数をコホートのデータベースから抽出した: 年齢, 性別, 体重, AIDS の既往, HIV-1 の感染経路, 検査データ (CD4 値, HIV ウイルス量), TDF の使用, リトナビルブーストのプロテアーゼ阻害薬 (カレトラ ; LPVr) の使用, ST 合剤の併用, 糖尿病 (空腹

著者連絡先: 水島大輔 (〒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病院エイズ治療研究開発センター)

2020 年 3 月 17 日受付

時血糖 126 mg/dL 以上を 2 回の訪問日でともに満たす場合と定義)。

対象者における慢性腎臓病 (CKD) の有病割合を算出し、その関連因子として上述の評価項目を評価した。慢性腎臓病の定義として、クレアチニン・クリアランス (Ccr) <60 mL/min を 2011 年 10~11 月および 2012 年 4~5 月の 2 回の測定でともに満たすものとした。ロジスティック回帰モデルで CKD と関連する因子として上述の測定項目を評価した。単変量解析で CKD との関連性で有意差があった項目に関して多変量解析を行った。統計学的有意性は、両側 p 値 <0.05 で定義した。CKD の関連因子の推定にはオッズ比 (OR) と 95% 信頼区間 (95%CI) を用いた。すべての統計解析は、SPSS ソフトウェア、バージョン 17.0 (SPSS, シカゴ, 米国) を用いて行った。

771 例が解析対象者となった。表 1-1 のように、CKD の有病割合は 7.3% (56 例) で、severe CKD (Ccl<30 mL/min) は 0.3% (2 例) のみだった。基本特性と検査結果は、全体

として、平均年齢 36.4 歳と比較的若年であり、平均体重は 55 kg と低体重である。CD4 陽性細胞数は平均 349 個/ μ L、HIV RNA 量は平均 1.79 log コピー/mL (61.7 コピー/mL) と免疫機能、ウイルスコントロールともに良好で安定している (表 1-2)。

表 1-3 で示すように、単変量解析で CKD との関連性で有意差を示した 1 歳ごとの年齢の増加、女性、体重 1 kg ごとの減少、TDF の使用、カレトラの使用、糖尿病、AIDS 指標疾患について、多変量解析を施行したところ、1 歳ごとの年齢の増加 (OR 1.229, 95%CI 1.770~1.291, p <0.001)、体重 1 kg ごとの減少 (OR 1.286, 95%CI 1.193~1.386, p <0.001)、TDF の使用 (OR 2.715, 95%CI 1.028~7.168, p =0.044) の 3 因子が関連因子として同定された。

これにより、ベトナム人 HIV 感染者でも低体重患者において TDF による腎機能障害が発生しやすいことが示唆されたが、横断研究で関連を示したのみであり、TDF と低体重の腎機能障害に対する因果関係を明らかにするため、

表 1-1 慢性腎臓病 (CKD) の有病率と重症度

Renal function	Ccl (mL/min)	CKD*	Oct 2011	Apr 2012
			<i>n</i> (%)	
Normal	90 or more	—	178 (23.0)	159 (20.6)
Mild reduction	60–89	—	519 (67.4)	501 (65.0)
Moderate reduction	30–59	54 (7.0)	72 (9.3)	108 (14.0)
Severe reduction	15–29	2 (0.3)	2 (0.3)	3 (0.4)
Renal failure	less than 15	0	0	0

表 1-2 CKD の有無でみた基本特性および検査値 (2011 年 10~11 月時点)

Variables	Entire group	CKD		<i>p</i> -Value
		(+)	(-)	
Number of patients	771	56 (7.3%)	715 (92.7%)	
Age, years	36.4 ± 7.9	46.5 ± 11.5	35.6 ± 6.9	<0.001
Female, <i>n</i> (%)	296 (38.4%)	36 (64.3)	260 (36.4)	<0.001
Body weight, kg	55.0 ± 8.4	47.1 ± 6.3	55.6 ± 8.2	<0.001
Diabetes mellitus, <i>n</i> (%)	32 (4.2%)	6 (10.7)	26 (3.6)	0.023
Serum creatinine, mg/dL	0.95 ± 0.15	1.11 ± 0.22	0.94 ± 0.13	<0.001
CD4+ count, / μ L	349.0 ± 202.8	337.0 ± 215.2	349.9 ± 201.9	0.648
HIV RNA, log ₁₀ copies/mL	1.79 ± 0.52	1.80 ± 0.47	1.79 ± 0.52	0.833
Duration of ART, years	1.34 ± 1.54	1.69 ± 1.96	1.32 ± 1.51	0.083
Use of TDF, <i>n</i> (%)	171 (22.2%)	23 (41.1)	148 (20.7)	<0.001
Use of lopinavir, <i>n</i> (%)	97 (12.6%)	13 (23.2)	43 (6.0)	0.013
Use of cotrimoxazole, <i>n</i> (%)	171 (22.2%)	18 (32.1)	153 (21.4)	0.062
AIDS defining disease, <i>n</i> (%)	69 (8.9%)	10 (17.9)	59 (8.3)	0.015

Data are mean ± SD or *n* (%).

表 1-3 単多変量解析による CKD の関連因子

Variables	Univariate analysis		Multivariate analysis		
	OR	95% CI	OR	95% CI	p-Value
Age per year-increase	1.135	1.102-1.168	1.229	1.170-1.291	<0.001
Female	3.150	1.786-5.556	2.124	0.892-5.056	0.089
Body weight per 1 kg-decrement	1.170	1.119-1.223	1.286	1.193-1.386	<0.001
Use of TDF	2.670	1.522-4.685	2.715	1.028-7.168	0.044
Use of lopinavir	2.257	1.165-4.370	1.439	0.460-4.497	0.531
Diabetes mellitus	3.180	1.251-8.084	1.614	0.353-7.383	0.537
AIDS defining disease	2.417	1.160-5.035	2.042	0.628-6.643	0.236
CD4+ cell count per cell/ μ L	1.000	0.998-1.001			
HIV-RNA level per log ₁₀ copies/mL	1.055	0.641-1.736			
Duration of ART per year	1.138	0.982-1.318			
Use of cotrimoxazole	1.740	0.966-3.134			

OR, odds ratio ; CI, confidence interval.

同コホートを前向きに追跡調査し腎機能障害の発生率を評価した。

2. ベトナム人 HIV 感染者における TDF 使用の腎機能に あたえる影響の経時的検討⁵⁾

前述の横断研究の結果を受けて、NHTD のコホートにおける単施設前向き観察研究で、抗 HIV 療法治療中の HIV 感染者の腎機能障害の発症率を TDF 使用群と非 TDF 使用群とで比較するとともに、TDF の使用を含んだ腎機能障害のリスク因子を検討した。組み入れ基準は、NHTD の HIV 感染者コホートに 2011 年 10~11 月に登録された 18 歳以上の既治療ベトナム人 HIV 感染者とした。除外基準は、ベースラインである 2011 年 10~11 月のクレアチニン・クリアランス (Ccr) <60 mL/min のもの、または、ベースライン時に TDF をすでに使用しているものとした。また、2 回以上血清クレアチニンが測定されていないものも除外した。研究対象期間として 2011 年 10 月から 2013 年 5 月までの 1 年半腎機能を追跡調査した。研究対象を TDF に変更した群 (TDF 使用群) と TDF に変更しない群 (非 TDF 使用群) とに分け、腎機能障害の発生率を比較した。腎機能障害は Ccr のベースラインからの 25% 以上の低下と定義して、腎機能障害の発症率を評価した。

コホートで使用されている抗 HIV 療法は、バックボーン・ドラッグでは核酸系逆転写酵素阻害薬 nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI) の Zidovudine (AZT)/Lamivudine (3TC), Stavudine (d4T)/3TC または TDF/3TC で、キー・ドラッグとしてはファーストラインでは非核酸系逆転写酵素阻害薬 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) の Efavirenz (EFV) または Nevirapine (NVP) で、セカンドラインとしてはプロテアーゼ阻害薬 protease

inhibitor (PI) の Ritonavir でブーストされた Lopinavir (LPVr: カレトラ) であり、これらのバックボーン・ドラッグとキー・ドラッグの組み合わせで構成されている。

腎機能に関しては前述のとおり、クレアチニン・クリアランスとして Cockcroft-Gault 式 $[(140 - \text{年齢}) / (\text{血清クレアチニン} \times 72)]$ (女性は $\times 0.85$)⁴⁾ を用いて算出した。また、以下の変数をコホートのデータベースから抽出した: 年齢, 性別, 体重, AIDS の既往, HIV-1 の感染経路, 検査データ (CD4 値, HIV ウイルス量), TDF の使用, リトナビルブーストのプロテアーゼ阻害薬 (カレトラ) の使用, ST 合剤の併用, 蛋白尿, 尿糖, 糖尿病 (空腹時血糖 126 mg/dL 以上を 2 回の訪問日で満たす場合と定義), B 型肝炎感染 (HBs 抗原陽性と定義), C 型肝炎感染 (HCV 抗体陽性と定義)。

上述のように Ccr のベースラインからの 25% 以上の低下を腎機能障害と定義し、プライマリーエンドポイントとした。ベースラインからの腎機能障害までの時間を TDF 使用群と非 TDF 使用群間で Kaplan-Meier 法により分析し、Log-rank 検定で有意差を検定した。観察期間終了以前に、死亡, ドロップアウト, 他院へ転院した症例は、打ち切り症例とした。Cox 比例ハザードモデルを用い、TDF を含めた腎機能障害発症のリスク因子の影響を評価した。単変量解析で腎機能障害の発症と有意に関連性があった項目に関して多変量解析を行った。また、サブ解析として、低体重が TDF による腎機能障害に及ぼす影響を評価するために、TDF 使用群を対象としてコホートの平均体重である 55 kg を基準として層別化して、腎機能発症率を比較した。統計学的有意性は、両側 p 値 <0.05 で定義した。腎機能障害発症のリスク因子の推定にはハザード比 (HR) と 95% 信頼区間 (95%CI) を用いた。

ベースラインの2011年10月時点で793例がNHTDの既治療HIV感染者コホートに登録しており、うち237例が基準により除外となり、対象症例は556例となった。除外症例の内訳は、ベースラインで腎機能障害を有している症例72例、TDFをすでに使用している症例143例、Cclが2回以上測定されなかった症例22例だった。表2-1のように、556例のうち、153例がTDF使用群、403例が非TDF使用群に分けられた。ベースラインの基本特性と検査結果に関して、HBV抗原陽性、HCV抗体陽性症例がTDF使用群で有意に高かったほか、女性がTDF使用群で有意に低かった。CD4陽性細胞数、HIV RNA量は両群とも有意差

なく、免疫機能、ウィルスコントロールは両群とも良好だった。ベースラインの体重も両群とも有意差を認めず、56 kg前後と平均的に低体重であった。また、ベースラインの腎機能も両群で有意差を認めていない。

観察期間中の腎機能障害の発症は、TDF群で19例(12.4%)、非TDF群で27例(6.7%)、発生率でそれぞれTDF群92.5/1,000人年、非TDF群47.8/1,000人年だった。図1で示すように、腎機能障害発症までの時間をKaplan-Meier法で分析すると、TDF使用群で腎機能障害の発症率が有意に高かった(Log-rank検定、 $p=0.023$)。表2-2で単・多変量解析による腎機能障害のリスク因子を示した。単変

表 2-1 ベースライン時の基本特性および検査結果 (非 TDF 使用群 vs TDF 使用群)

Variables	Without TDF	With TDF	<i>p</i> -Value
Number of patients (%)	403 (72.5)	153 (27.5)	
Age, years	35.6 ± 7.0	36.9 ± 6.8	0.064
Women, <i>n</i> (%)	167 (41.4)	45 (29.4)	0.009
Body weight	55.7 ± 8.3	56.5 ± 8.2	0.284
Serum creatinine, mg/dL	0.93 ± 0.13	0.93 ± 0.12	0.668
CD4+ cell count, cell/ μ L	394 ± 197	385 ± 166	0.651
log ₁₀ HIV-RNA level, copies/ml	1.48 ± 0.55	1.42 ± 0.41	0.190
Proteinuria, <i>n</i> (%)	48 (11.9)	21 (13.7)	0.522
Glucosuria, <i>n</i> (%)	3 (0.7)	2 (1.3)	0.617
HBVAg (+), <i>n</i> (%)	22 (5.5)	29 (18.9)	<0.001
HCVAb (+), <i>n</i> (%)	153 (38.0)	69 (45.1)	0.014
Duration of ART, years	1.14 ± 1.35	1.20 ± 1.47	0.650
Use of ritonavir boosted lopinavir, <i>n</i> (%)	7 (1.7)	5 (3.3)	0.326
Use of cotrimoxazole drug, <i>n</i> (%)	136 (33.7)	45 (29.4)	0.330
Prior AIDS defining disease, <i>n</i> (%)	36 (8.9)	12 (7.8)	0.683
Diabetes mellitus (+), <i>n</i> (%)	31 (7.7)	19 (12.4)	0.082

Data are expressed as mean ± SD.

Incidence of renal dysfunction (%)

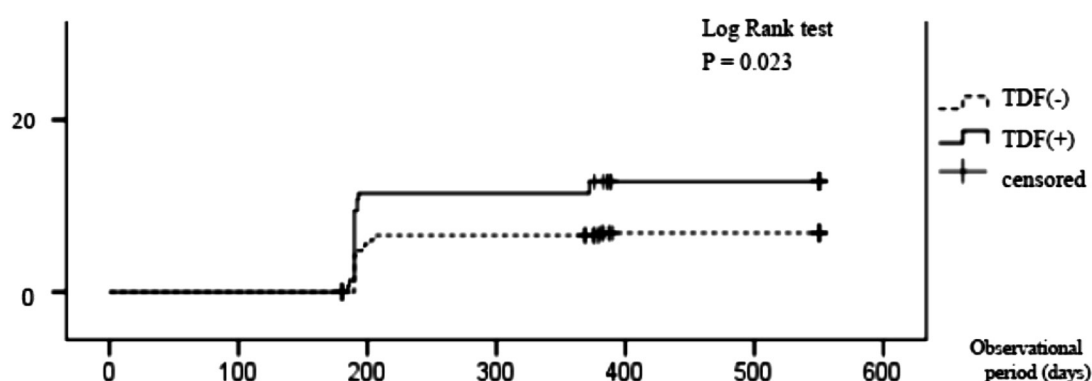


図 1 Kaplan-Meier 曲線による腎機能障害発症までの時間 (TDF 使用群 vs 非 TDF 使用群)

量解析で腎機能障害の発生との関連性で有意差を示した体重 1 kg ごとの減少, TDF の使用, 尿糖の合併について, 多変量解析を施行したところ, 体重 1 kg ごとの減少 (HR 1.057, 95%CI 1.016~1.098, $p=0.006$), TDF の使用 (HR 1.980, 95%CI 1.094~3.582, $p=0.024$), 尿糖の合併 (HR 5.202, 95%CI 1.245~21.738, $p=0.024$) の 3 因子がリスク因子として同定された。

さらに TDF 使用群 153 例を対象としたサブ解析で, 体重 55 kg 以上の症例 (87 例) と 55 kg 未満の症例 (66 例) で腎機能障害発生率を比較した。図 2 で示すように, Kaplan-Meier 法によると腎障害発生は低体重群 (体重 55 kg 未満)

で有意に高かった (Log-rank 検定, $p=0.040$)。腎機能障害発生は体重 55 kg 以上の症例で 7/87 症例 (8%, 57.0/1,000 人年), 体重 55 kg 以下の症例で 12/66 症例 (18.2%, 145.3/1,000 人年) であり, 特に, 低体重者で TDF の腎機能障害が発生する可能性が高いことが示唆された。

3. TDF による腎機能障害の早期マーカーとしての尿中 $\beta 2$ マイクログロブリンの有用性⁶⁾

次に, TDF 関連腎機能障害は尿細管障害から腎機能障害に発展することが知られていることから, TDF 関連腎機能障害の早期発見に向けた取り組みとして, NHTD における単施設横断的研究で, 抗 HIV 療法治療中の HIV 感染者の

表 2-2 単多変量解析による腎機能障害発症のリスク因子

	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	HR	95% CI	p-Value	HR	95% CI	p-Value
Age, per year	1.022	0.984-1.061	0.259			
Women	1.484	0.832-2.646	0.181			
Body weight per 1 kg decrease	1.053	1.013-1.094	0.008	1.057	1.016-1.098	0.006
Serum creatinine > 1.1 mg/dL	0.397	0.096-1.636	0.201			
CD4+ cell count per cell/ μ L	1.001	0.999-1.002	0.227			
HIV-RNA level per log ₁₀ copies/mL	0.887	0.446-1.764	0.733			
Proteinuria	0.474	0.147-1.528	0.211			
Glucosuria	5.372	1.301-22.176	0.020	5.202	1.245-21.738	0.024
HBVAg (+)	1.466	0.622-3.458	0.382			
HCVAb (+)	0.949	0.521-1.728	0.864			
Duration of ART per year	1.151	0.970-1.367	0.108			
Use of tenofovir	1.927	1.071-3.465	0.029	1.980	1.094-3.582	0.024
Use of ritonavir boosted lopinavir	2.024	0.491-8.349	0.329			
Use of cotrimoxazole	0.663	0.337-1.305	0.234			
Prior AIDS defining disease	0.043	0.000-4.144	0.177			
Diabetes mellitus (+)	0.952	0.341-2.654	0.925			

Incidence of renal dysfunction (%)

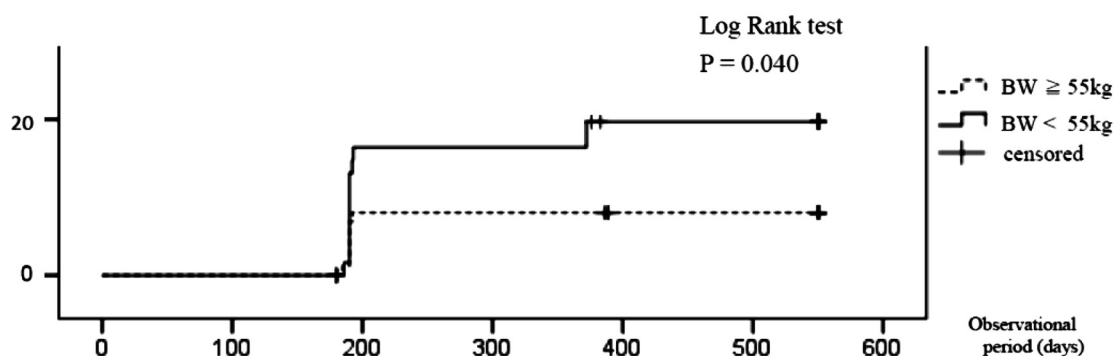


図 2 Kaplan-Meier 曲線による腎機能障害発症までの時間 (TDF 使用群: 体重 55 kg 未満 vs 体重 55 kg 以上)

尿中 $\beta 2$ マイクログロブリン (MG), 尿蛋白, 腎機能を測定し, TDF の使用をはじめとする腎尿細管障害, 腎機能障害の関連因子を検討した。対象症例は NHTD の HIV 感染者コホートに登録されている 18 歳以上の既治療ベトナム

人 HIV 感染者で, 2014 年および 15 年の 10~11 月に来院したもので, 横断的に尿中 $\beta 2$ MG (基準値 0~249 $\mu\text{g/L}$), 尿蛋白, 腎機能を各年ごとに測定し解析した。腎機能に関しては前述のとおり, クレアチニン・クリア

表 3-1 TDF 使用歴による基本特性および検査結果

Variables	Overall (<i>n</i> = 1,382)	Current TDF (<i>n</i> = 1,036)	Previous TDF (<i>n</i> = 17)	No TDF exposure (<i>n</i> = 304)	Naïve (<i>n</i> = 25)
Age, years	38.4 $\pm$ 8.6	38.6 $\pm$ 8.4	42.1 $\pm$ 7.1	37.9 $\pm$ 9.2	34.2 $\pm$ 6.0
Female, <i>n</i> (%)	573 (41.5)	356 (34.4)	8 (47.1)	189 (62.2)	20 (80.0)
Body weight, kg	55.9 $\pm$ 8.6	56.5 $\pm$ 8.6	54.2 $\pm$ 7.2	53.8 $\pm$ 8.2	54.9 $\pm$ 8.6
HBsAg (+), <i>n</i> (%)*	168 (16.5)	162 (15.6)	1 (5.9)	4 (1.4)	1 (6.7)
HCVAb (+), <i>n</i> (%)*	468 (39.1)	407 (45.2)	2 (11.8)	56 (21.1)	3 (20.0)
Systolic blood pressure, mmHg*	118.8 $\pm$ 15.6	118.9 $\pm$ 15.8	125.6 $\pm$ 14.0	118.2 $\pm$ 15.2	115.05 $\pm$ 10.2
Diastolic blood pressure, mmHg*	78.3 $\pm$ 12.5	78.8 $\pm$ 12.5	81.1 $\pm$ 10.7	76.8 $\pm$ 12.4	77.0 $\pm$ 9.6
Hypertension*	128 (9.4)	94 (9.3)	2 (11.8)	31 (10.2)	1 (4.3)
Fasting blood sugar, mg/dL*	91.4 $\pm$ 21.0	92.0 $\pm$ 21.7	86.9 $\pm$ 12.0	84.5 $\pm$ 19.0	N.A.
Diabetes mellitus (+), <i>n</i> (%)*	21 (1.6)	16 (1.6)	0 (0)	5 (1.7)	N.A.
CD4 ⁺ cell count, cell/ μL	462.6 $\pm$ 207.2	448.2 $\pm$ 196.9	459.4 $\pm$ 247.2	505.9 $\pm$ 236.2	532.5 $\pm$ 122.4
HIV RNA < 50 copies/mL, <i>N</i> (%)	1,304 (94.4)	990 (95.6)	17 (100)	296 (97.4)	1 (4.0)
Time since HIV diagnosis, months	79.5 $\pm$ 47.6	77.8 $\pm$ 48.5	94.1 $\pm$ 58.2	86.5 $\pm$ 43.3	52.9 $\pm$ 36.5
Time since initiation of ART, month	63.3 $\pm$ 37.3	61.6 $\pm$ 38.3	72.2 $\pm$ 47.9	68.4 $\pm$ 32.4	
Time on TDF, months	35.4 $\pm$ 18.6	35.7 $\pm$ 18.4	21.4 $\pm$ 24.9		
Time since cessation of TDF	29.8 $\pm$ 22.9		29.8 $\pm$ 22.9		
Currently on LPV/r	138 (10.0)	122 (11.8)	8 (47.1)	8 (2.6)	
Time on LPV/r	54.7 $\pm$ 27.4	55.0 $\pm$ 27.1	38.4 $\pm$ 31.1	69.0 $\pm$ 9.3	
Previous exposure to LPV/r	7 (0.5)	6 (0.6)	1 (5.9)	0 (0)	
Time since cessation of LPV/r	25.9 $\pm$ 7.8	26.8 $\pm$ 8.1	20		
Current use of co-trimoxazole, <i>n</i> (%)	90 (6.5)	78 (7.5)	0 (0)	12 (3.9)	0 (0)

Data are expressed as the mean $\pm$ SD or *n* (%). HBsAg, hepatitis B surface antigen ; HCVAb, hepatitis C virus antibody ; ART, antiretroviral therapy ; TDF, tenofovir disoproxil fumarate ; LPV/r, ritonavir boosted lopinavir. * There are missing data.

表 3-2 単多変量解析による腎尿細管障害の関連因子 (*n* = 1,320)

Variables	Overall (<i>n</i> = 1,382)	Current TDF (<i>n</i> = 1,036)	Previous TDF (<i>n</i> = 17)	No TDF exposure (<i>n</i> = 304)	Naïve (<i>n</i> = 25)
$\beta 2$ microglobulin, $\mu\text{g/L}$	1,142.8 $\pm$ 2,838.2	1,412.4 $\pm$ 3,129.7	1,918.4 $\pm$ 4,386.6	250.6 $\pm$ 1,028.9	294.9 $\pm$ 717.2
< 500 $\mu\text{g/L}$, <i>n</i> (%)	1,015 (73.4)	689 (66.5)	13 (76.5)	289 (95.1)	24 (96.0)
500 to 1,000 $\mu\text{g/L}$, <i>n</i> (%)	129 (9.3)	121 (11.7)	0	8 (2.6)	0
1,000 to 5,000 $\mu\text{g/L}$, <i>n</i> (%)	151 (10.9)	143 (13.8)	2 (11.8)	5 (1.6)	1 (4.0)
> 5,000 $\mu\text{g/L}$, <i>n</i> (%)	87 (6.3)	83 (8.0)	2 (11.8)	2 (0.7)	0
Tubular dysfunction, <i>n</i> (%)	179 (13.0)	171 (16.5)	3 (17.6)	4 (1.3)	1 (4.0)
Urinary protein/creatinine ratio, g/gCre	0.088 $\pm$ 0.15	0.094 $\pm$ 0.16	0.119 $\pm$ 0.20	0.070 $\pm$ 0.13	0.069 $\pm$ 0.89
Proteinuria (>0.15 g/gCre) at both measurements, <i>n</i> (%)	74 (5.4)	63 (6.1)	2 (11.8)	8 (2.6)	1 (4.0)
Serum creatinine, mg/dL*	0.82 $\pm$ 0.19	0.84 $\pm$ 0.19	0.94 $\pm$ 0.31	0.75 $\pm$ 0.16	NA
Creatinine clearance, mL/min*	93.0 $\pm$ 20.8	92.7 $\pm$ 20.9	79.5 $\pm$ 25.6	94.5 $\pm$ 20.0	NA
Creatinine clearance < 60 mL/min at both measurements, <i>n</i> (%)	61 (4.5)	49 (4.7)	4 (23.5)	8 (2.6)	NA
Chronic kidney disease, <i>n</i> (%)	113 (8.3)	94 (9.1)	4 (23.5)	14 (4.6)	NA

Data are expressed as the mean $\pm$ SD or *n* (%). TDF, tenofovir disoproxil fumarate. * There are missing data.

ランスとして Cockcroft-Gault 式 $[(140 - \text{年齢}) / (\text{血清クレアチニン} \times 72)]$ (女性は $\times 0.85$) を用いて算出した。また、以下の変数をコホートのデータベースから抽出した：年齢、性別、体重、AIDS の既往、HIV-1 の感染経路、TDF の使用、リトナビルブーストのプロテアーゼ阻害薬（カレトラ）の使用、ST 合剤の併用、糖尿病（空腹時血糖 126 mg/dL 以上を 2 回の訪問日で満たす場合と定義）、B 型肝炎感染（HBs 抗原陽性と定義）、C 型肝炎感染（HCV 抗体陽性と定義）。

腎尿細管障害は尿中 $\beta 2\text{MG}$ 1,000 $\mu\text{g/L}$ 以上と定義し、腎機能障害は CKD の定義に準じて、Ccr 60 mL/min 未満または尿蛋白/クレアチニン比 0.15 g/gCre 以上を各年ともに満たすものと定義した。ロジスティック回帰モデルで、TDF の使用をはじめとする腎尿細管障害および腎機能障害と関連する因子を解析した。単変量解析で腎尿細管障害および腎機能障害と有意に関連性があつた項目に関して多変量解析を行った。サブ解析として、TDF 使用患者を対象として、TDF の使用期間をはじめとする因子を用いて同様の解析を行った。統計学的有意性は、両側 p 値 < 0.05 で定義した。腎機能障害のリスク因子の推定にはハザード比（HR）と 95% 信頼区間（95%CI）を用いた。

表 3-1 で示すように、解析対象者 1,382 例のうち、1,357 例が ART 中であり、そのうち 1,036 例が TDF を使用中で、17 例が以前に TDF を内服していたが中断しており、304 例は TDF への曝露がなかった。TDF の平均的な内服期間は

35.4 カ月と、ART 全体の使用期間の 63.3 カ月と比較して短かった。ART 中の患者の 10% でカレトラを内服していた。

表 3-2 で示しているように、尿細管障害と CKD の有病割合は、TDF 曝露がある群で有意に高かった。特記すべきこととして、少数ではあるが、尿細管障害および CKD が TDF 中止後平均 30 カ月後においても、改善していない症例が存在していた。

表 3-3、表 3-4 で腎尿細管障害、CKD との関連因子を単・多変量解析でそれぞれ解析した。

表 3-3 で示すように、単変量解析で腎尿細管障害との関連性で有意差を示した因子について、多変量解析を施行したところ、1 歳ごとの年齢の増加（OR 1.057, 95%CI 1.034~1.081, $p < 0.001$ ）、女性（OR 0.377, 95%CI 0.221~0.645, $p < 0.001$ ）、TDF の使用（OR 9.226, 95%CI 2.847~29.901, $p < 0.001$ ）、カレトラの使用（OR 5.548, 95%CI 3.313~9.293, $p < 0.001$ ）等の因子が関連因子として同定された。また、表 3-4 で示すように、単変量解析で CKD との関連性で有意差を示した因子について多変量解析を施行したところ、1 歳ごとの年齢の増加（OR 1.093, 95%CI 1.068~1.119, $p < 0.001$ ）、体重 1 kg ごとの減少（OR 0.909, 95%CI 0.879~0.939, $p < 0.001$ ）、TDF の使用（OR 1.963, 95%CI 1.027~3.753, $p = 0.041$ ）、カレトラの使用（OR 3.122, 95%CI 1.710~5.699, $p < 0.001$ ）等の因子が関連因子として同定された。

さらに、TDF が尿細管障害に影響し、それが腎機能障害に進展するという仮説を検証するために、TDF 曝露歴のあ

表 3-3 単多変量解析による腎尿細管障害の関連因子 ($n = 1,320$)

	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	OR	95% CI	p -Value	OR	95% CI	p -Value
Age	1.050	1.033-1.068	< 0.001	1.057	1.034-1.081	< 0.001
Female sex	0.212	0.137-0.326	< 0.001	0.377	0.221-0.645	< 0.001
Body weight	0.992	0.974-1.010	0.388			
HBsAg (+)	1.941	1.289-2.924	0.001	1.812	1.134-2.894	0.013
HCVAb (+)*	2.263	1.610-3.180	< 0.001	1.703	1.100-2.635	0.017
Hypertension*	1.352	0.822-2.224	0.235			
Diabetes mellitus*	2.699	1.033-7.052	0.043	1.220	0.366-4.063	0.746
Current CD4 ⁺ cell count, cell/ μL	0.999	0.998-1.000	0.030	1.000	0.999-1.001	0.910
HIV RNA < 50 copies/mL	1.159	0.538-2.498	0.706			
Time since HIV diagnosis, months	1.004	1.001-1.007	0.013	1.000	0.993-1.007	0.936
Time since initiation of ART, months	1.007	1.003-1.012	< 0.001	0.998	0.989-1.007	0.667
Exposure to TDF	14.846	5.463-40.349	< 0.001	9.226	2.847-29.901	< 0.001
Exposure to LPV/r	5.145	3.505-7.554	< 0.001	5.548	3.313-9.293	< 0.001
Use of co-trimoxazole	2.304	1.385-3.834	0.001	1.542	0.823-2.887	0.176

OR, odds ratio ; CI, confidence interval. HBsAg, hepatitis B surface antigen ; HCVAb, hepatitis C virus antibody ; ART, antiretroviral therapy ; TDF, tenofovir disoproxil fumarate ; LPV/r, ritonavir boosted lopinavir. * There are missing values.

る患者を対象に、尿中 β 2MG とその他の因子を、尿細管障害およびCKDの有無別に評価した。表3-5で示すように、尿中 β 2MGは、尿細管障害-/CKD-, 尿細管障害+/CKD-, 尿細管障害+/CKD+でそれぞれ、351.6, 4,852.7,

9,869.3 μ g/Lと増加している。TDF関連腎機能障害発症の早期マーカーとしての参考値としては、尿中 β 2MGで5,000 μ g/L程度が1つの目安となる可能性があるかもしれない。また、尿細管障害-/CKD+の患者においてカレトラへの

表 3-4 単多変量解析による慢性腎臓病の関連因子 ($n=1,320$)

	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	OR	95% CI	<i>p</i> -Value	OR	95% CI	<i>p</i> -Value
Age	1.092	1.071-1.114	<0.001	1.093	1.068-1.119	<0.001
Female sex	0.585	0.384-0.892	0.013	0.510	0.295-0.880	0.016
Body weight	0.964	0.941-0.988	0.003	0.909	0.879-0.939	<0.001
HBsAg (+)	0.952	0.536-1.728	0.897			
HCVAb (+)*	1.119	0.745-1.680	0.588			
Hypertension*	4.334	2.714-6.921	<0.001	3.027	1.714-5.347	<0.001
Diabetes mellitus*	5.810	2.295-14.708	<0.001	1.158	0.356-3.771	0.807
Current CD4 ⁺ cell count, cell/ μ L	0.998	0.997-1.000	0.005	0.999	0.998-1.000	0.184
HIV RNA<50 copies/mL	0.443	0.104-1.804	0.250			
Time since HIV diagnosis, months	1.002	0.998-1.006	0.358			
Time since initiation of ART, months	1.007	1.002-1.012	0.004	1.003	0.996-1.009	0.401
Exposure to TDF	2.115	1.190-3.760	0.011	1.963	1.027-3.753	0.041
Exposure to LPV/r	2.995	1.867-4.803	<0.001	3.122	1.710-5.699	<0.001
Use of co-trimoxazole	2.628	1.473-4.690	0.001	1.996	0.970-4.107	0.060

OR, odds ratio ; CI, confidence interval. HBsAg, hepatitis B surface antigen ; HCVAb, hepatitis C virus antibody ; ART, antiretroviral therapy ; TDF, tenofovir disoproxil fumarate ; LPV/r, ritonavir boosted lopinavir. * There are missing values.

表 3-5 TDF 使用者における尿細管障害、腎機能障害の有無による尿中 β 2MG 値

Variables	TD-/CKD- ($n=846$)	TD+/CKD- ($n=107$)	TD+/CKD+ ($n=67$)	TD-/CKD+ ($n=31$)
β 2 microglobulin, μ g/L	351.6 $\pm$ 375.5	4,852.7 $\pm$ 3,622.3	9,869.3 $\pm$ 5,359.6	569.1 $\pm$ 533.9
Age, years	37.7 $\pm$ 7.7	39.3 $\pm$ 7.9	45.9 $\pm$ 11.3	45.2 $\pm$ 12.2
Female, n (%)	326 (38.5)	13 (12.1)	13 (19.4)	11 (35.5)
Body weight	56.8 $\pm$ 8.8	56.7 $\pm$ 7.5	52.9 $\pm$ 6.6	55.3 $\pm$ 9.7
Current CD4 ⁺ cell count, cell/ μ L	454.6 $\pm$ 193.3	451.1 $\pm$ 230.0	395.8 $\pm$ 213.4	382.9 $\pm$ 139.8
HIV RNA<50 copies/mL, n (%)	809 (95.6)	101 (94.4)	65 (97.0)	31 (100)
HBsAg (+), n (%)*	126 (15.8)	23 (21.9)	13 (19.7)	1 (3.2)
HCVAb (+), n (%)*	312 (42.6)	57 (62.0)	29 (36.7)	11 (46.8)
Hypertension, n (%)	62 (7.3)	10 (9.3)	11 (16.4)	13 (41.9)
Diabetes mellitus, n (%)	10 (1.2)	0 (0)	6 (9.0)	0 (0)
Time since HIV diagnosis, months	76.0 $\pm$ 47.8	89.1 $\pm$ 52.9	87.2 $\pm$ 52.8	73.9 $\pm$ 43.2
Time since initiation of ART, months	59.3 $\pm$ 38.0	70.9 $\pm$ 36.8	77.0 $\pm$ 44.1	63.9 $\pm$ 33.6
Time on TDF, months	34.0 $\pm$ 17.8	38.9 $\pm$ 16.6	48.4 $\pm$ 23.8	35.0 $\pm$ 22.0
Exposure to LPV/r, n (%)	80 (9.5)	31 (29.0)	23 (34.3)	4 (12.9)
Use of co-trimoxazole, n (%)	53 (6.3)	9 (8.4)	13 (19.4)	3 (9.7)

OR, odds ratio ; CI, confidence interval ; TD, tubular dysfunction ; CKD, chronic kidney disease ; HBsAg, hepatitis B surface antigen ; HCVAb, hepatitis C virus antibody ; ART, antiretroviral therapy ; TDF, tenofovir disoproxil fumarate ; LPV/r, ritonavir boosted lopinavir.

* There are missing values.

曝露が比較的少ないことは、カレトラが TDF の尿細管障害を増強する可能性を示唆し、ベトナムなどでは、治療失敗例でのサルベージ・レジメンとして汎用されていることから注意が必要である。また、尿細管障害-/CKD+では、高血圧などの患者が多く、TDF 以外の要因により CKD に至っていることが推測される。

考 察

本研究では、ハノイにおけるベトナム人既治療 HIV 感染者コホートにおける単施設横断的研究で、CKD の評価を行い、平均年齢 36.4 歳の集団における有病割合が 7.3% であることを明らかにした。これは、平均年齢 40 歳以上のベトナム人ボランティアを対象とした先行研究における CKD の有病率 3.1% と比較すると⁷⁾、憂慮すべき値であると思われる。加えて、CKD の関連因子として、TDF の使用と低体重が有意に関連していることが判明したが、ベトナムにおける TDF の使用が全患者の大多数を占めていること、同コホートの平均体重が約 55 kg と低体重であることから、今後とも TDF による腎機能障害に関しては引き続き注視すべきである。横断的研究における上記の知見では TDF と低体重の腎機能障害に関する因果関係までは明らかではなかったが、横断研究を引き継いだ前向きコホート研究において、非 TDF 使用群と比較して TDF 使用群で腎機能障害の発症率が約 2 倍高く、また TDF 使用群における体重 55 kg で 2 層化したサブ解析では、低体重群では高体重群と比較して腎機能障害の発症率が約 2.5 倍高いことが明らかになった。腎機能障害発症のリスク因子としては、横断研究の結果と同様に、TDF の使用と低体重がリスク因子として確認された。当研究の結果は、平均的に低体重であるベトナム人 HIV 感染者が TDF を含む抗 HIV 療法を開始する際は、注意深く長期にわたり腎機能をモニタリングする必要があることを推奨するものである。先進国においては、TDF はより腎機能の安全性が高いテノフォビル・アラフェナミド (TAF) に置き換わっているが、開発途上国においては、依然として TDF が中心的なバック・ボーンの ART であり、今後も重要な課題である。

当研究は日本人よりもさらに平均体重が低いベトナム人における TDF による腎機能障害を評価した。低体重は TDF による腎機能障害のリスク因子であるが、これまでの多くの TDF 腎障害に関する研究は、欧米のより体重の重い症例における報告^{8,9)} であり、それがそのまま低体重例にも適応できるかどうかは未知であった。また、欧米からの報告では TDF による腎障害は概して軽微であり、腎機能の定期的なモニタリングが難しい地域での使用を制限するものではない、という総説もある¹⁰⁾。しかし、2012 年末で 3,530 万人とされる HIV 感染例の大多数はサハラ砂漠以南

のアフリカ (2,500 万人) や南・東南アジア (390 万人) であり¹¹⁾、同地域では低体重症例が多い。当横断研究では、Ccr 30 mL/min 未満の重症度の CKD の有病率は 0.3% と少数であったものの、ベトナムにおける TDF の使用期間は米国や日本と比較していぜん短い。本邦における Nishijima らの報告によると、日本人 HIV 感染者において TDF 開始群では腎機能の低下幅が対照群と比較して経時的に拡大していく傾向を指摘しており¹²⁾、長期間の TDF による腎機能への影響は今後とも留意する必要がある。長期間でみるとベトナムのような低体重例において、TDF による腎機能障害は今回示した検討よりも、さらに重篤となる可能性も否定できない。よって、TDF は低体重の HIV 感染者に使用する際は長期にわたり腎機能をモニタリングすることが望ましい。

また、ベースラインの腎機能低値、糖尿病/高血圧の合併、腎毒性薬の併用など、TDF 腎障害のリスク因子を多数抱える症例においては、代替薬を用いることも考慮してよいだろう。とはいえ、ベトナムのような開発途上国においては、TDF の代替薬の使用が制限されることが多く、その場合はより注意深い腎機能モニタリングが必要であり、早期の腎機能障害マーカーの開発が有用である可能性がある。当研究では、腎機能障害の早期マーカーとして尿中 β 2MG の有用性を評価し、TDF 使用者における尿細管障害と CKD の有病割合がそれぞれ 16.5%、9.1% と高く、TDF 曝露歴がない群と比較しそれぞれ 16.5 倍、2 倍高いことが明らかとなっている。腎機能が正常な段階で尿腎細管障害がすでに認められ、TDF が関連していることが示唆される。本邦における Gatanaga らの先行研究でも、日本人 HIV 感染者で尿中 β 2MG を評価し、同様の結果が得られている¹³⁾、尿細管障害から腎機能障害に至る経過については不明な点が多い。また、TDF のみならず、ベトナムにおいてサルベージ・レジメンとして TDF としばしば併用されているカレトラへの曝露も、他の既知のリスク因子に加えて、尿細管障害および CKD と強く相関していた。カレトラが腎機能障害と関連している機序としては、カレトラの併用により、TDF の尿細管での TDF の排泄が阻害され、TDF の濃度が増加しミトコンドリア毒性を増強することが考えられている^{14,15)}。同地域においては、TDF およびカレトラは頻用される ARV であり、今後も、引き続き注意深いモニタリングが必要である。

結 語

TDF は今後も開発途上国においては不可欠な薬剤であり、生涯にわたり内服されることが想定され、その代表的な有害事象である腎障害の管理は重要な課題である。ベトナム人のような低体重症例において TDF は腎機能を低下

させるリスクが高いという知見は、TDF の使用が長期にわたり、患者の高齢化も将来的に見込まれる同様な東南アジア諸国などの低体重 HIV 感染者における腎機能モニタリングの重要性を提起するものであり、今後も、注意深いフォローアップ体制の確立が必要である。

謝辞

2019 年度日本エイズ学会 ECC 山口メモリアルエイズ研究奨励賞受賞にあたり、ご指導いただきました、国立国際医療研究センター病院エイズ治療研究開発センター 岡慎一センター長に深く御礼申し上げます。また、エイズ治療研究開発センターで臨床・研究両面で多大なご協力をいただいたスタッフの皆様に深く感謝申し上げます。また、大学院においてご指導いただきました熊本大学エイズ学研究センターの松下修三先生に謹んで感謝申し上げます。

最後に、ベトナムにおける研究の遂行にあたり、多大なご協力をいただきましたハノイ National Hospital for Tropical Diseases のスタッフの皆様に深く御礼申し上げます。

利益相反：本研究における利益相反に相当する事項はない。

文 献

- Smith CJ, Ryom L, Weber R, Morlat P, Pradier C, Reiss P, *et al* : Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D) : a multicohort collaboration. *Lancet* 384 : 241-248, 2014.
- Mizushima D, Tanuma J, Kanaya F, Nishijima T, Gatanaga H, Lam NT, Dung NT, Kinh NV, Kikuchi Y, Oka S : WHO antiretroviral therapy guidelines 2010 and impact of tenofovir on chronic kidney disease in Vietnamese HIV-infected patients. *PLoS One* 8 : e79885, 2013.
- Matsuo S, Imai E, Horio M, Yasuda Y, Tomita K, Nitta K, *et al* : Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis* 53 : 982-992, 2009.
- Cockcroft DW, Gault MH : Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 16 : 31-41, 1976.
- Mizushima D, Tanuma J, Dung NT, Dung NH, Trung NV, Lam NT, Gatanaga H, Kikuchi Y, Van Kinh N, Oka S : Low body weight and tenofovir use are risk factors for renal dysfunction in Vietnamese HIV-infected patients. A prospective 18-month observation study. *J Infect Chemother* 20 : 784-788, 2014.
- Mizushima D, Nguyen DTH, Nguyen DT, Matsumoto S, Tanuma J, Gatanaga H, Trung NV, van Kinh N, Oka S : Tenofovir disoproxil fumarate co-administered with lopinavir/ritonavir is strongly associated with tubular damage and chronic kidney disease. *J Infect Chemother* 24 : 549-554, 2018.
- Ito J, Dung DT, Vuong MT, Tuyen do G, Vinh le D, Huong NT, Ngoc TB, Ngoc NT, Hien MT, Hao DD, Oanh LT, Lieu do T, Fujisawa M, Kawabata M, Shirakawa T : Impact and perspective on chronic kidney disease in an Asian developing country : a large-scale survey in North Vietnam. *Nephron Clin Pract* 109 : c25-32, 2008.
- Nelson MR, Katlama C, Montaner JS, Cooper DA, Gazzard B, Clotet B, *et al* : The safety of tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HIV infection in adults : the first 4 years. *AIDS* 21 : 1273-1281, 2007.
- Post FA, Moyle GJ, Stellbrink HJ, Domingo P, Podzamczar D, Fisher M, *et al* : 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.
- 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.
- UNAIDS adults and children estimated to be living with HIV, 2012. http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2013/gr2013/201309_epi_core_en.pdf (accessed 20 August 2014)
- Nishijima T, Kawasaki Y, Tanaka N, Mizushima D, Aoki T, Watanabe K, Kinai E, Honda H, Yazaki H, Tanuma J, Tsukada K, Teruya K, Kikuchi Y, Gatanaga H, Oka S : Long-term exposure to tenofovir continuously decrease renal function in HIV-1-infected patients with low body weight : results from 10 years of follow-up. *AIDS* 28 : 1903-1910, 2014.
- Gatanaga H, Tachikawa N, Kikuchi Y, Teruya K, Genka I, Honda M, Tanuma J, Yazaki H, Ueda A, Kimura S, Oka S : Urinary β 2-microglobulin as a possible sensitive marker for renal injury caused by tenofovir disoproxil fumarate. *AIDS Res Hum Retroviruses* 22 : 744-748, 2006.
- Ray AS, Cihlar T, Robinson KL, Tong L, Vela JE, Fuller MD, *et al* : Mechanism of active renal tubular efflux of tenofovir. *Antimicrob Agents Chemother* 50 : 3297e304, 2006.
- Izzedine H, Launay-Vacher V, Deray G : Renal tubular transporters and antiviral drugs : an update. *AIDS* 19 : 455e62, 2005.