

課題番号 : 25指106
研究課題名 : HIV感染者の高齢化に伴う合併症対策のための研究
主任研究者名 : 瀧永博之 (ACC)
分担研究者名 : 竹田秀 (東京医科歯科大学)

キーワード : 腎、脂質、骨

研究成果 :

抗 HIV 療法の著しい進歩により HIV 感染者の予後が改善しているが、それに伴って HIV 感染者の高齢化に伴う合併症対策が急務となっている。具体的には、腎障害・脂質代謝異常・血管障害・骨代謝異常などの合併症が重要性を増してきており、一部は抗 HIV 薬との関連が指摘されている。更に合併症治療薬は、抗 HIV 薬との相互作用のため併用禁忌・併用注意になっているものが多く、その使用に際しては厳重な注意が必要である。そのため、HIV 感染者の高齢化に伴うこれらの合併症対策のための研究を行い、平成 26 年度は以下の成果を得た。

抗 HIV 薬の逆転写酵素阻害薬である tenofovir (TDF) は、種々のガイドラインで第一選択薬として推奨されているが、腎障害を引き起こし得るところがほぼ唯一の欠点である。更に、TDF による腎障害は、体重が軽いほど生じやすい傾向にあり、欧米人よりも小柄な日本人においては、より一層問題であることを我々は報告してきた。欧米人における TDF による腎機能の低下は、治療導入初期に見られ、その後はほぼ横ばいになると言われていたが、日本人 HIV 感染者において長期に TDF を内服した患者と、対照として abacavir (ABC) を内服した患者の腎機能低下を比較したところ、TDF 内服群においては 5 年以上経過した後も糸球体濾過率がより大きく低下を続け、日本人では長期的な腎機能の低下に注意が必要であることを示した (Nishijima, Gatanaga, et al. AIDS 2014, 28: 1903-1910)。

プロテアーゼ阻害薬である atazanavir (ATV) は、他のプロテアーゼ阻害薬に比較して腎結石や尿路結石を生じやすいが、ATV による腎結石・尿路結石の発生に関連する SNP を同定した。ATV をグルクロン酸抱合する酵素の遺伝子 (UGT1A) の SNP である (Nishijima, Gatanaga, et al. J Antimicrob Chemother 2014, 69: 3320-3328)。また、ATV の長期使用は腎結石・尿路結石の発症のみならず、胆石の危険因子にもなっていることをレトロスペクティブに解析し示した (Nishijima, Gatanaga, et al. J Antimicrob Chemother 2014, 69: 1385-1389)。

B 型肝炎にも C 型肝炎にも感染しておらず、アルコールの過剰摂取もしていない HIV 感染者 435 人に腹部超音波検査を施行したところ、135 人が非アルコール性脂肪肝を診断された。高い BMI と脂質異常症が有意な関連因子となっており、体重と脂質のコントロールが肝機能維持にも重要であることが示された (Nishijima, Gatanaga, et al. PLoS One 2014, 31: e87596)。

184 人の日本人 HIV 感染者の骨密度を調べたところ、腰椎で 46% に骨減少症、10% に骨粗鬆症が認められ、大腿骨頸部で、54% に骨減少症、12% に骨粗鬆症が認められた。また、プロテアーゼ阻害薬の使用歴が骨密度の減少と関連していた。プロテアーゼ阻害薬である lopinavir (LPV) を含む抗 HIV 療法導入後、破骨細胞の活性化マーカーである TRACP-5b が大きく上昇することを見いだした。インテグラーゼ阻害薬である raltegravir (RAL) による治療ではこのような現象は見られなかった。従って、プロテアーゼ阻害薬の長期使用による骨密度の低下は、破骨細胞の活性化による骨吸収が進むことがその一因だと思われた。今後、治療法による骨代謝マーカー変化の違いを更に詳細に調べる予定である。また、骨芽細胞の培養系を確立し、抗 HIV 薬を添加することにより *in vitro* で再現性を解析する予定である。

Subject No. : 25-206
Title : Study for management of complications associated with aging of HIV patients
Researchers : Hiroyuki Gatanaga (ACC, NCGM), Shu Takeda (Tokyo Medical & Dental Univ.)
Key word : kidney, lipid, bone
Abstract :

As the prognosis of HIV patients is improving, the complications associated with their aging are emerging problems to be approached. Specifically, renal dysfunction, dyslipidemia, vascular diseases, and bone metabolism disorders are becoming more important, and partially they are associated with antiretroviral agents. Furthermore, many drugs for the complication treatment cannot be, or should be used carefully, with antiretroviral agents. We are performing researches for management of the complications associated with aging of HIV patients, and obtained the results described below in the fiscal year of H26.

Though the use of tenofovir (TDF), a nucleotide reverse-transcriptase inhibitor, is recommended as one of the first choice in treatment guidelines, its use is sometimes associated with renal dysfunction. As TDF-causing renal dysfunction tends to occur in the patients with small body weight, it is a more critical problem in Japanese patients than in those in US and Europe. Previously, US and European reports said the TDF-induced eGFR decline was only observed at the beginning of TDF-containing antiretroviral treatment (ART). However, our observational study showed eGFR decline was observed even several years after the introduction of TDF-containing ART (Nishijima, Gatanaga, et al. AIDS 2014, 28: 1903-1910). We have to observe eGFR carefully in Japanese patients treated with TDF-containing ART.

Atazanavir (ATV) induces nephrolithiasis more frequently than other HIV protease inhibitors. We identified an SNP of the UDP-glucuronosyltransferase 1A-3' untranslated region, which was associated with the development of ATV-induced nephrolithiasis (Nishijima, Gatanaga, et al. J Antimicrob Chemother 2014, 69: 3320-3328). Furthermore, our observational study showed that ATV use also induced the development of cholelithiasis (Nishijima, Gatanaga, et al. J Antimicrob Chemother 2014, 69: 1385-1389).

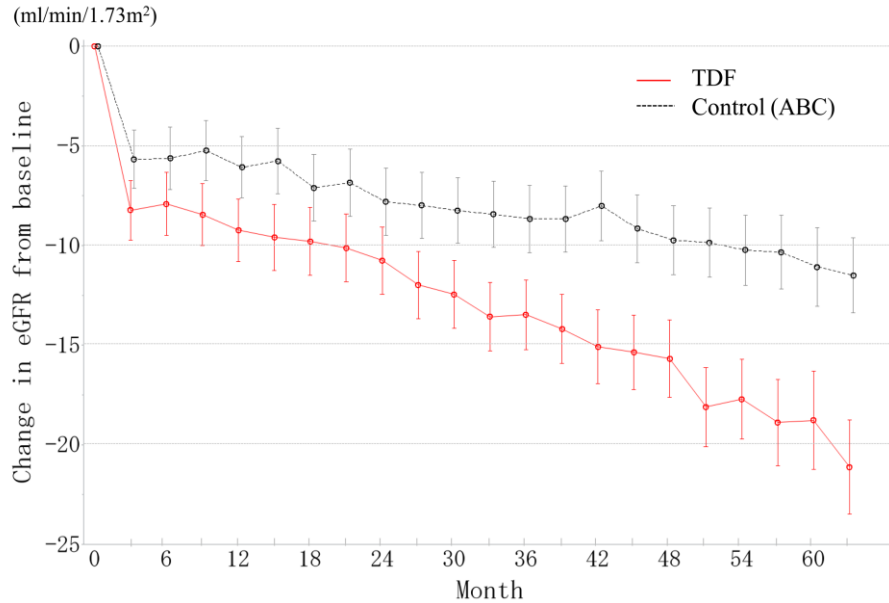
The analysis of bone density in 184 HIV-1-infected Japanese patients revealed that 46% were osteopenia and 10% were osteoporotic in the lumbar vertebra and 54% were osteopenia and 12% were osteoporotic in the femoral neck, and further the bone density was shown to be associated with the use of protease inhibitor. The analysis of the serum markers of bone metabolism showed that TRACP-5b was increased after the introduction of lopinavir (LPV)-containing ART. This increase of TRACP-5b, a marker of osteoclast activity, was not observed after the introduction of raltegravir (RAL)-containing ART. These results indicated that protease inhibitor use activates the osteoclast, resulting the loss of bone mineral density.

HIV感染者の高齢化に伴う合併症対策のための研究

主任研究者: ACC 湯永博之



TDF内服患者の腎機能



抗HIV薬tenofovir(TDF)は欧米の臨床試験の結果により第一選択薬とされているが、小柄な日本人では長期的な腎機能の低下が著しく注意が必要である。

Nishijima, Gatanaga et al. AIDS (IF=6.557) 2014, 28:1903-1910.

ATV尿路結石と関連するSNP

	Adjusted OR	95% CI	P value
UGT1A-3'-UTR			
Genotype T/C versus C/C at position c.211	3.7	1.13-11.9	0.030
Genotype G/C versus C/C at position 339	5.8	1.56-21.3	0.009
Genotype G/G or G/C versus C/C at position 440	5.8	1.56-21.3	0.009

Each SNP was tested in the model separately.
Each variable was adjusted for sex, age and hepatitis C infection.

抗HIV薬atazanavir(ATV)は尿路結石を生じることにより腎障害をもたらす。ATV尿路結石の発生に関連するSNPを同定した。ATVをグルクロン酸抱合する酵素の遺伝子(UGT1A)のSNPである。

Nishijima, Gatanaga, et al. J Antimicrob Chemother (IF=5.432) 2014, 69: 3320-3328.

脂質

ATVの長期使用は胆石を生じる危険因子になる

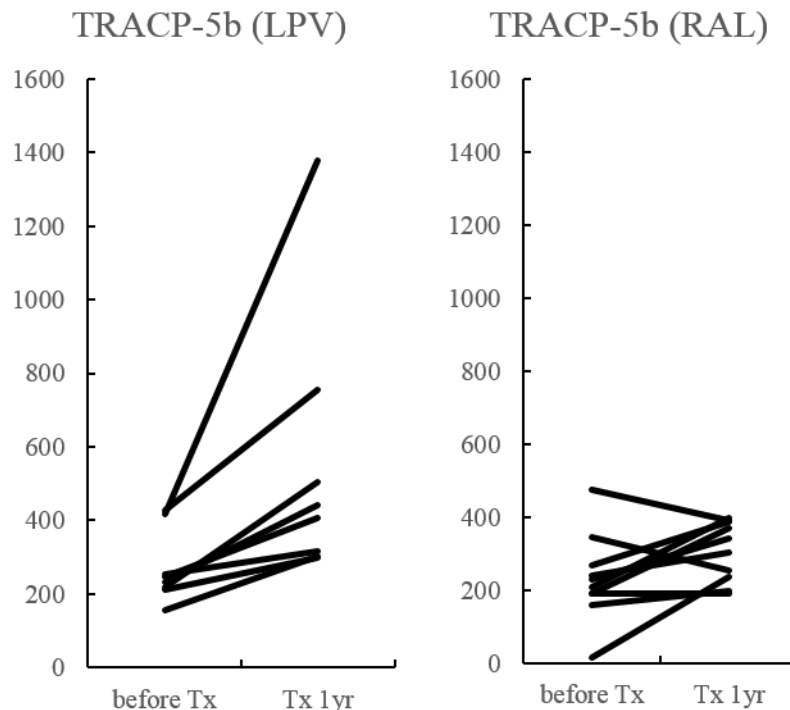
	Model 1, crude (n=890)		
	OR	95% CI	P
>2 years of atazanavir/ritonavir exposure	2.216	1.206-4.073	0.010
Age per 1 year increment	1.034	1.016-1.053	<0.001
Female sex	2.201	1.030-4.705	0.042
BMI per 1 kg/m ² increment	1.004	0.985-1.024	0.673
Cirrhosis	7.361	2.493-21.74	<0.001
Diabetes mellitus	2.295	1.110-4.748	0.025
CD4 count per 1 cell/ μ L increment	1.001	1.000-1.001	0.206
HIV viral load per log ₁₀ /mL increment	0.748	0.618-0.906	0.003
History of AIDS	1.111	0.700-1.765	0.655
Treatment naive	0.417	0.231-0.753	0.004
Hepatitis B or hepatitis C coinfection	0.958	0.581-1.582	0.868
Duration of ART per 1 year increment	1.077	1.040-1.115	<0.001

抗HIV薬のプロテアーゼ阻害薬(PI)のうち、atazanavir (ATV)は脂質上昇が少なく、第一選択薬とされている。しかし、ATVの長期使用は尿路結石(前述)の発症を増やすのみならず、胆石の危険因子にもなっていることをretrospectiveに解析し示した。

Nishijima, Gatanaga, et al. J Antimicrob Chemother (IF=5.432) 2014, **69**: 1385-1389.

骨

抗HIV療法導入に伴う骨代謝マーカ-の変化



抗HIV療法導入後、特にPIであるlopinavir (LPV)を含む治療で骨吸収マーカ-が大きく上昇することを見いだした。PIの長期使用は骨密度を下げると言われているが、骨吸収が進むことが一因だと思われる。(分担研究者:東京医科歯科大・竹田秀)

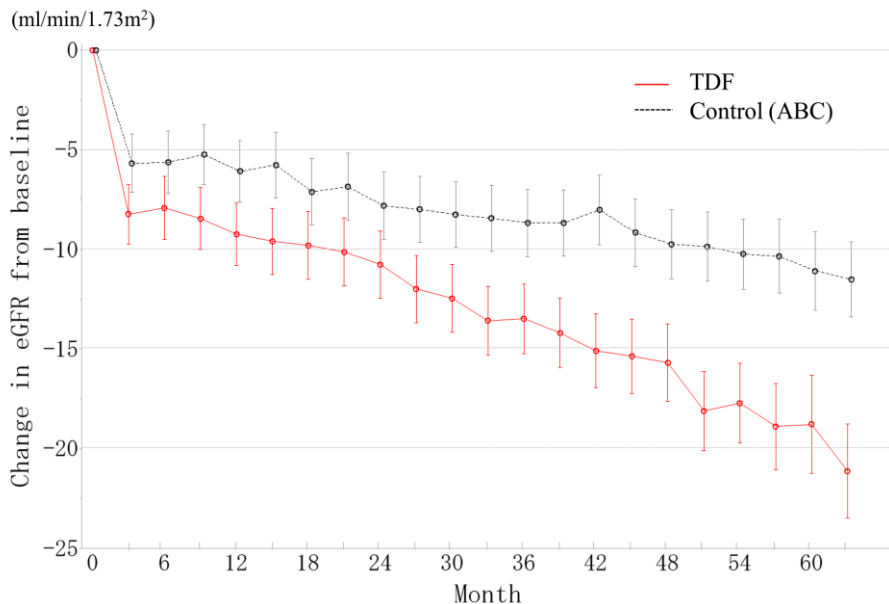
HIV感染者の高齢化に伴う合併症対策のための研究

分担研究課題「HIV感染者の腎・脂質代謝・血管障害に関する研究」

ACC 湯永博之



TDF内服患者の腎機能



抗HIV薬tenofovir(TDF)は欧米の臨床試験の結果により第一選択薬とされているが、小柄な日本人では長期的な腎機能の低下が著しく注意が必要である。

Nishijima, Gatanaga et al. AIDS (IF=6.557) 2014, 28:1903-1910.

ATV尿路結石と関連するSNP

	Adjusted OR	95% CI	P value
UGT1A-3'-UTR			
Genotype T/C versus C/C at position c.211	3.7	1.13-11.9	0.030
Genotype G/C versus C/C at position 339	5.8	1.56-21.3	0.009
Genotype G/G or G/C versus C/C at position 440	5.8	1.56-21.3	0.009

Each SNP was tested in the model separately.
Each variable was adjusted for sex, age and hepatitis C infection.

抗HIV薬atazanavir(ATV)は尿路結石を生じることにより腎障害をもたらす。ATV尿路結石の発生に関連するSNPを同定した。ATVをグルクロン酸抱合する酵素の遺伝子(UGT1A)のSNPである。

Nishijima, Gatanaga, et al. J Antimicrob Chemother (IF=5.432) 2014, 69: 3320-3328.



ATVの長期使用は胆石を生じる危険因子になる

Model 1, crude (n=890)

	OR	95% CI	P
>2 years of atazanavir/ritonavir exposure	2.216	1.206-4.073	0.010
Age per 1 year increment	1.034	1.016-1.053	<0.001
Female sex	2.201	1.030-4.705	0.042
BMI per 1 kg/m ² increment	1.004	0.985-1.024	0.673
Cirrhosis	7.361	2.493-21.74	<0.001
Diabetes mellitus	2.295	1.110-4.748	0.025
CD4 count per 1 cell/ μ L increment	1.001	1.000-1.001	0.206
HIV viral load per log ₁₀ /mL increment	0.748	0.618-0.906	0.003
History of AIDS	1.111	0.700-1.765	0.655
Treatment naive	0.417	0.231-0.753	0.004
Hepatitis B or hepatitis C coinfection	0.958	0.581-1.582	0.868
Duration of ART per 1 year increment	1.077	1.040-1.115	<0.001

抗HIV薬のプロテアーゼ阻害薬(PI)のうち、atazanavir (ATV)は脂質上昇が少なく、第一選択薬とされている。しかし、ATVの長期使用は尿路結石(前述)の発症を増やすのみならず、胆石の危険因子にもなっていることをretrospectiveに解析し示した。

Nishijima, Gatanaga, et al. J Antimicrob Chemother (IF=5.432) 2014, **69**: 1385-1389.

HIV感染者における脂質異常症は非アルコール性脂肪肝の発症に関連する

	Adjusted OR	95%CI	P value
Male sex	1.953	0.640-5.966	0.240
Age 1 year increment	1.005	0.983-1.027	0.672
Body mass index per 1 kg/m ² increment	1.198	1.112-1.290	<0.001
Dyslipidemia	2.045	1.183-3.538	0.010
ALT to AST ratio per 1 increment	3.557	2.129-5.941	<0.001
Hypertension	0.959	0.510-1.805	0.897
CD4 count per 1/ μ l increment	1.001	0.999-1.002	0.336

HBV(-)かつHCV(-)でアルコール過剰摂取をしていないHIV感染者435人に腹部超音波検査を施行したところ、135人が非アルコール性脂肪肝と診断された。高いBMIと脂質異常症が有意な関連因子となっていた。

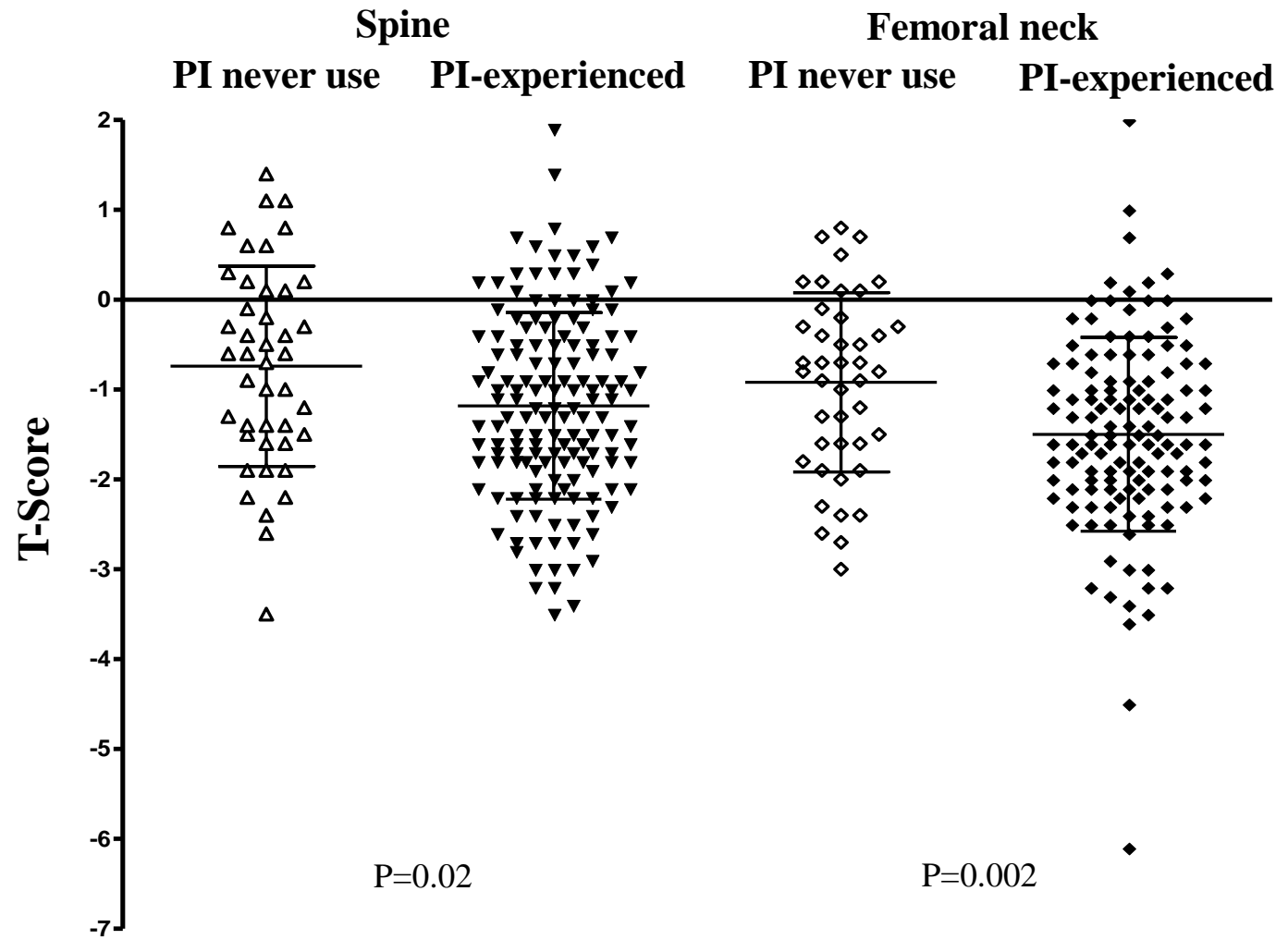
Nishijima, Gatanaga, et al. PLoS One (IF=5.432) 2014, **31**: e87596.

HIV感染者の高齢化に伴う合併症対策のための研究

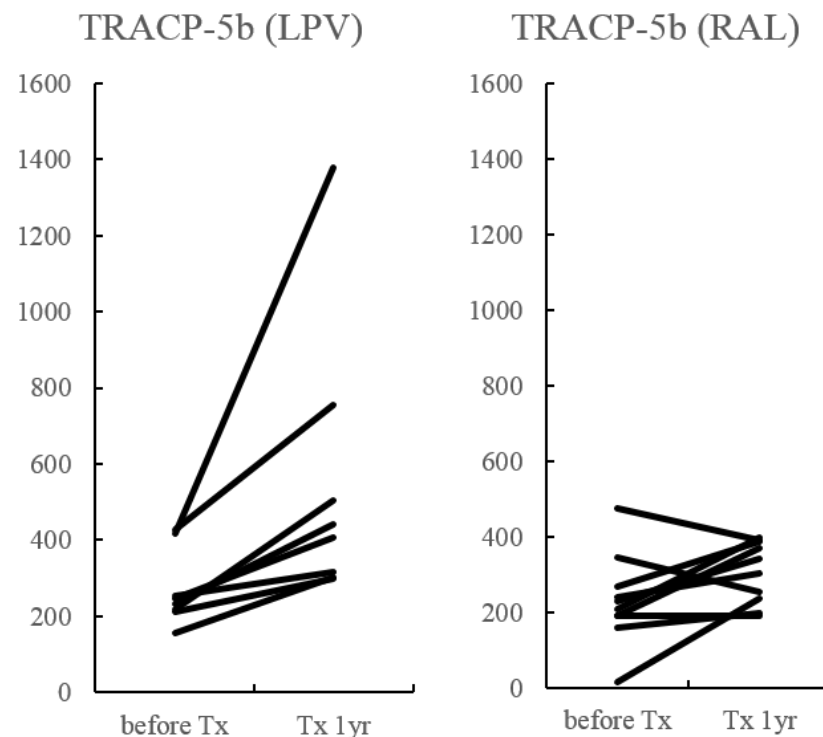
分担研究課題「HIV感染者の骨代謝異常に関する研究」

東京医科歯科大 竹田秀

184人の日本人 HIV感染者の骨密度を調べたところ、腰椎で、46%に骨減少症、10%に骨粗鬆症が認められ、大腿骨頸部で、54%に骨減少症、12%に骨粗鬆症が認められた。プロテアーゼ阻害薬の使用歴が骨密度の減少と関連していた。



プロテアーゼ阻害薬である lopinavir (LPV) を含む抗HIV療法導入後、破骨細胞の活性化マーカーである TRACP-5b が大きく上昇することを見いだした。インテグラーゼ阻害薬である raltegravir (RAL) による治療ではこのような現象は見られていない。プロテアーゼ阻害薬の長期使用は骨密度を下げるのが臨床的に指摘されているが、破骨細胞の活性化による骨吸収が進むことが一因だと思われる。



研究発表及び特許取得報告について

課題番号： 25指106

研究課題名： HIV感染者の高齢化に伴う合併症対策のための研究

主任研究者名： 湯永 博之

論文発表

論文タイトル	著者	掲載誌	掲載号	年
Cumulative exposure to ritonavir-boosted atazanavir is associated with cholelithiasis in patients with HIV-1 infection.	Nishijima T, Shimbo T, Komatsu H, Hamada Y, Gatanaga H, Kikuchi Y, Oka S.	Journal of Antimicrobial Chemotherapy	Vol. 69 (5)	2014
Long-term use of protease inhibitors is associated with bone mineral density loss.	Kinai E, Nishijima T, Mizushima D, Watanabe K, Aoki T, Honda H, Yazaki H, Genka I, Tanuma J, Teruya K, Tsukada K, Gatanaga H, Kikuchi Y, Oka S.	AIDS Research and Human Retroviruses	Vol. 30 (6)	2014
Traditional but not HIV-related factors are associated with nonalcoholic fatty liver disease in Asian patients with HIV-1 infection.	Nishijima T, Gatanaga H, Shimbo T, Komatsu H, Nozaki Y, Nagata N, Kikuchi Y, Yanase M, Oka S.	PLoS One	Vol. 9 (1)	2014
Single-nucleotide polymorphisms in the UDP-glucuronosyltransferase 1A-3' untranslated region are associated with atazanavir-induced nephrolithiasis in patients with HIV-1 infection: a pharmacogenetic study.	Nishijima T, Tsuchiya K, Tanaka N, Joya A, Hamada Y, Mizushima D, Aoki T, Watanabe K, Kinai E, Honda H, Yazaki H, Tanuma J, Tsukada K, Teruya K, Kikuchi Y, Oka S, Gatanaga H.	Journal of Antimicrobial Chemotherapy	Vol. 69 (12)	2014
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.	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.	AIDS	Vol. 28 (13)	2014

学会発表

タイトル	発表者	学会名	場所	年月
該当なし				

その他発表(雑誌、テレビ、ラジオ等)

タイトル	発表者	発表先	場所	年月日
該当なし				

特許取得状況について ※出願申請中のものは()記載のこと。

発明名称	登録番号	特許権者(申請者)(共願は全記載)	登録日(申請日)	出願国
該当なし				

※該当がない項目の欄には「該当なし」と記載のこと。

※主任研究者が班全員分の内容を記載のこと。