

課題番号 : 29指1

研究課題名 : ベトナムにおけるWHO推奨抗レトロウイルス療法の有効性及び安全性に関する臨床研究

主任研究者名 : 田沼 順子

分担研究者名 : 木内 英、水島 大輔

キーワード : ベトナム、ART、90-90-90、HIV 薬剤耐性変異、抗 HIV 薬副作用、生活習慣病、TDF

研究成果 :

国連エイズ計画はエイズなき世代達成に向け「90-90-90 by 2020 目標」をかかげているが、その 3 番目の 90 は ART によるウイルス抑制率(血中 HIV-RNA 量が検出限界以下の割合)90%以上を意味している。我々はハノイの約 2000 人規模の HIV 患者コホートを 2007 年より運営してきた。蓄積されたデータは、今や同国の HIV 治療成績・副作用に関するデータとして最大かつ貴重なデータベースとなっている。本研究ではそのデータベースと研究プラットフォームを最大限活用し、抗 HIV 療法のウイルス学的効果、副作用発生率、服薬アドヒアランスに関連する心理社会的背景に、およびそれらのリスク要因を調べ、資源が限られた状況での最適な副作用モニタリング法とリスク低減策を提案し、「3 番目の 90」の達成に貢献することを目的としている。

3 つの分担研究における H29 年度の成果を以下にまとめる。

1. 初回および救済 ART のウイルス学的効果と副作用発生率に関する研究

H29 年度は、ハノイ HIV コホートに蓄積された 2007 年から 2014 までの抗 HIV 療法のウイルス学のおよび免疫学的効果について解析し、12 か月時点でのウイルス抑制率は 95.5%で、治療開始から 42 か月間は 90%以上を維持していたことを明らかにした(Tanuma, et al. JIAS 2017, 20:e25030)。ハノイにおいて、3 番目の” 90” が達成され長期維持していることを確認した最初の報告となった。次年度以降は副作用と救済治療の効果に関する解析を行う。

2. HIV 感染者の生活習慣病とそのリスク因子に関する研究

当初、AZT 関連貧血リスクの検討を目的としていたが、ベトナムでの AZT 使用頻度の低下に伴い、ベトナムでの使用頻度が高い EFV や LPVr の副作用である脂質代謝異常症を含む生活習慣病をテーマとして研究計画を変更した。2015 年に集めた 1371 名のデータを用いた予備解析では、有病率はそれぞれ脂質異常 53.5%、高血圧症 18.7%、高血糖 4.2%であることが明らかとなった。多変量解析では、年齢や体重に加えて LPVr 使用が脂質異常症と特に強く関連していた(OR 5.338, 95%CI 3.118-9.141, p<0.001)(表 3)。今後、さらなるデータの集積を行い、心血管系疾患の発症率を解析する。

3. 妊娠中の TDF 投与による出生児への影響に関する研究

TDF は世界中で広く使用されている抗 HIV 薬のひとつで、2013 年より世界保健機関 (WHO) は妊婦に対しても TDF を推奨している。ところが、TDF は成人では腎機能低下や骨密度減少をもたらすことが知られている一方、妊娠中の TDF 投与が新生児の骨成長や腎機能にどの程度影響するかは明らかになっていない。本研究では、TDF 内服中の HIV 感染妊婦 (70 名)、TDF 以外の抗 HIV 療法 HIV 感染妊婦 (30 名)、HIV 非感染妊婦 (50 名) を登録し、それぞれの母親から出生した児を対象に、腎機能やくる病発症リスクを調べ、妊娠中の TDF 投与の安全性を検討することを目的としている。

H29 年度は、TDF 内服群 38 名、TDF 以外内服群 6 名、HIV 非感染群 3 名の妊婦が参加した。生後 3 ヶ月の評価を終えたのは TDF 内服群 21 組、TDF 以外内服群 3 組 (3 ヶ月継続率 72%)、生後 12 ヶ月評価を終えたのは TDF 内服群 1 組であった。HIV 非感染群の登録が計画よりも遅れていたため、2017 年 11 月から①出産前の母親の採血を産前検診時に産科病院で行う、②B 型肝炎の診断・治療のために熱帯病病院に受診した母親を非感染群として登録するなど、打開策を講じた。次年度も引き続き患者登録とデータ収集を続ける。

Subject No. : 29-1

Title : Clinical study on the efficacy and safety of WHO recommended antiretroviral therapy in Vietnam

Researchers : Ei Kinai, Daisuke Mizushima

Key words : Vietnam, antiretroviral therapy, 90-90-90, HIV drug resistant mutation, adverse effect of antiretroviral drugs, hyperlipidemia, tenofovir

Abstract : With over 2,000 participants ever since 2007, the Hanoi HIV cohort have provided one of the largest database to evaluate the outcomes of antiretroviral therapy (ART) in Vietnam. In this research group, three independent studies and analysis on virologic efficacy and side effects of ART are conducted by making maximum use of the dataset from the Hanoi HIV cohort and its research platform. Our goal is to propose optimal procedure for monitoring adverse effects of ART and their risk reduction in the resource-limited settings, which may contribute to achieve the UNAIDS global target 90-90-90 in the country. Followings are summaries of the updates for 2017 from the three investigators.

1. Research for virologic efficacy and incidence of adverse effects of the first line and salvage ART

The analysis on virological and immunological efficacy of 1st-line ART was conducted with data from the Hanoi HIV cohort of 2007 to 2014. The viral suppression rate was 95.5% at 12 months and kept >90% for 42 months from ART start (Tanuma, et al. JIAS 2017, 20: e 25030). This is the first report showing 90% viral suppression was achievable and durable in Hanoi. We will further analyze the incidence of side effects and the efficiency of salvage ART in 2018.

2. Research for lifestyle disease and its risk factors in HIV-infected patients

Although we originally aimed to examine the risk of AZT-related anemia, the research plan has been modified due to rapid decrease of AZT use in Vietnam. Then we started analysis of lifestyle disease possibly caused by EFV and LPVr, Preliminary analysis using data from 1371 cohort participants in 2015 revealed that the prevalence was 53.5% for hyperlipidemia, 18.7% for hypertension, and 4.2% for hyperglycemia, respectively. By logistic regression analysis, in addition to elder age and higher body weight, LPVr use was strongly associated with dyslipidemia (OR 5.338, 95% CI 3.118 - 9.141, p <0.001). The analysis will be continued with larger dataset and be expanded to the incidence of cardiovascular diseases to the next year.

3. Research for side effects of Tenofovir in children born from HIV infected mothers

TDF is one of the most widely used antiretroviral drugs and WHO recommends TDF as part of first-line ART regimens for adults including pregnant women since 2013. However, it has not been clarified how much TDF use during pregnancy affects bone growth and kidney function to newborns. In this study, we examine the risks of developing kidney function and rickets among children born from 3 different groups of mothers; those with HIV infection who took TDF during pregnancy (n=70), those with HIV infection who took ART without TDF during pregnancy (n=30) and those without HIV infection (n=50). We will continue the patient registration and data collection for the next year.

29指1 ベトナムにおけるWHO推奨抗レトロウイルス療法の有効性及び安全性に関する臨床研究

背景: 国連エイズ計画はエイズなき世代達成に向けて「90-90-90 by 2020」をかかげており、3番目の90はARTによるウイルス抑制率(血中HIV-RNA量が検出限界以下の割合)90%以上を意味する。

目的: ACCのハノイの研究基盤を活用し、WHO推奨抗レトロウイルス療法(以下ART)のベトナムでの有効性と安全性に関する以下の3つの研究を行い、ARTの普及促進とエイズなき世代の実現に貢献する。

1. 初回および救済ARTのウイルス学的効果と副作用発生率に関する研究
2. HIV感染者の生活習慣病とそのリスク因子に関する研究
3. 妊娠中のテノフォビル(以下TDF)投与による出生児への影響に関する研究

方法:

1. 初回および救済ARTのウイルス学的効果と副作用発生率に関する研究
治療失敗者における逆転写酵素後半を含む変異パターンにつき、保存検体を用いて後ろ向きに調べる。
2. HIV感染者の生活習慣病とそのリスク因子に関する研究
抗HIV療法中の患者を対象に、脂質異常症、高血圧症、高血糖の有病率と心血管系疾患の発症率を評価し、その関連因子を解析する。
3. 妊娠中のTDF投与による出生児への影響に関する研究
TDFを含む抗HIV療法を受けたHIV感染妊婦からの出生児、TDF以外の抗HIV治療を受けたHIV感染妊婦からの出生児、HIV非感染妊婦から出生した児において、18ヶ月までの身体的発達、腎機能、くる病発症率等を調べ比較する。

H29年度 進捗状況

1. 初回および救済ARTのウイルス学的効果と副作用発生率に関する研究

- ・コホートにおける抗HIV療法のウイルス学的および免疫学的効果进行分析し、JIASに発表した。
(Tanuma, et al. JIAS 2017, 20:e25030)
- ・対象検体を日本に輸送し、薬剤耐性検査 (Genotypic assay)を行った。近日中に結果の公表を予定している。
- ・抗HIV薬の副作用に関するデータクリーニングを行った。

2. HIV感染者の生活習慣病とそのリスク因子に関する研究

- ・H29年度の間解分析では、抗HIV療法中の患者の約半数が脂質異常症を有していることが分かった。LPVrの使用がリスク因子であった。
- ・その他の生活習慣病有病率ならびに心血管系疾患の発症率について解析を進めている。

3. 妊娠中のTDF投与による出生児への影響に関する研究

- ・H29年度はTDF内服群38名、TDF以外内服群6名、HIV非感染群3名の妊婦の参加を得た。
- ・HIV非感染妊婦の登録を促進するために、出産前の母親の採血を産前検診時に産科病院で行う、B型肝炎の診断・治療のために熱帯病病院に受診した母親を非感染群として登録するなど、打開策を講じた。

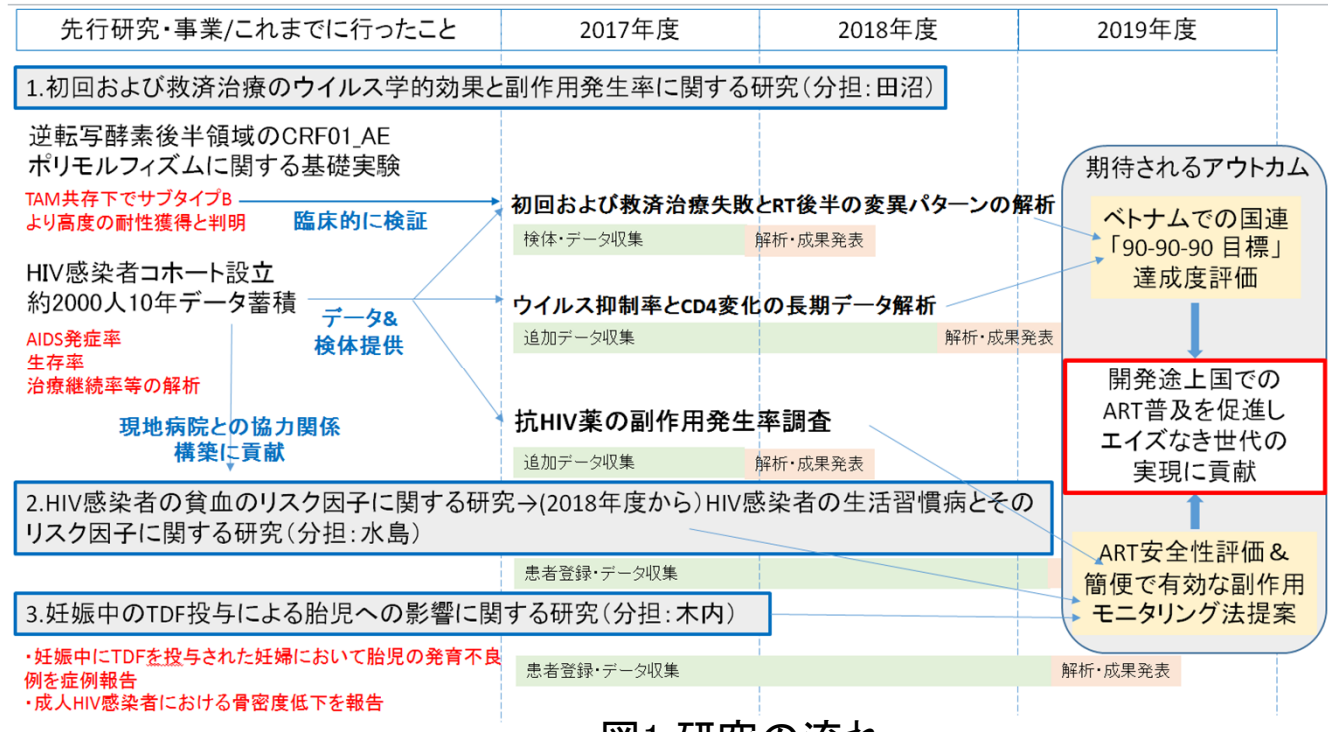


図1 研究の流れ

29指1 初回および救済ARTのウイルス学的効果と副作用発生率に関する研究 (分担：田沼 順子)

背景: 国連エイズ計画はエイズなき世代達成に向け「90-90-90 by 2020目標」をかかげており、3番目の90はARTによるウイルス抑制率(血中HIV-RNA量が検出限界以下の割合)90%以上を意味する。我々はハノイの約2000人規模のHIV患者コホートで10年間臨床データを蓄積している。同国のHIV治療成績・副作用に関するデータとして最大かつ貴重なデータであり、そのデータを活用して「3番目の90」の達成に貢献する。

目的: ベトナムにおける抗HIV療法のウイルス学的効果(血中HIV-RNA抑制率と薬剤耐性変異)、副作用発生率、服薬アドヒアランスに関連する心理社会的背景、およびそれらの関連要因を調べ、資源が限られた状況での最適な副作用モニタリング法とリスク低減策を提案する。

- 方法:**
- 前向き観察研究
 - 対象:ハノイHIVコホートに登録している患者約2000名
 - 解析項目:
 - 1) 抗HIV療法開始から治療失敗までの期間とCD4変化
HIV-RNA1000copies/ml以上を治療失敗と定義する
 - 2) 初回および救済治療失敗者における逆転写酵素後半を含む薬剤耐性変異パターン
 - 3) 各抗HIV薬の副作用の発生率

H29年度達成状況

1) ハノイHIVコホートに蓄積された2007年から2014までの抗HIV療法のウイルス学的大約および免疫学的効果について解析し、結果を英文誌に発表した(Tanuma, et al. JIAS 2017, 20:e25030).

12か月時点でのウイルス抑制率は95.5%で、治療開始から42か月間は90%以上を維持していた。ハノイにおいて3番目の“90”を達成し、かつ長期維持していることを確認した最初のデータとなる(図1,2).

2) 一次治療失敗時の薬剤耐性変異、ならびに救済治療の成功率（ウイルス学的抑制率）、救済治療失敗時の薬剤耐性変異について、対象となる検体を日本に輸送し、解析を開始した。H30年度内に成果発表を予定している。

3) 抗HIV薬の副作用発生率および社会心理的影響についてデータを収集し、データクリーニングを行った。

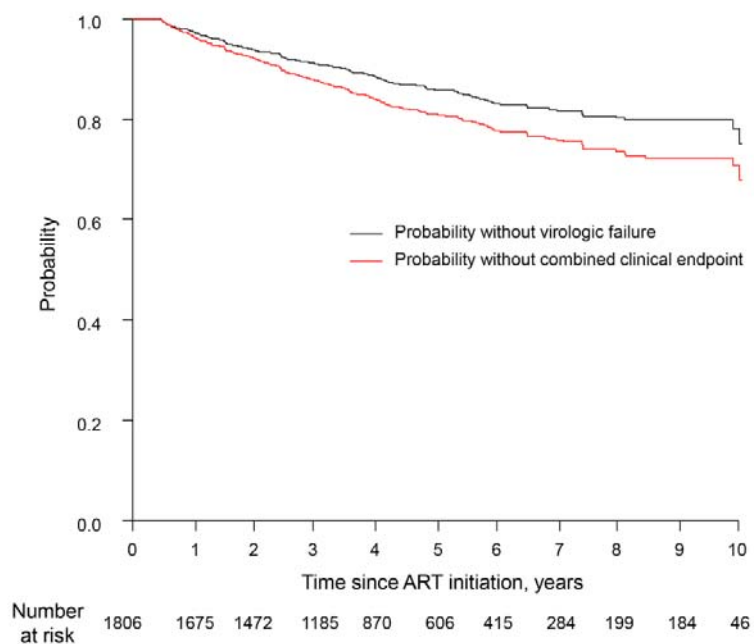


図1. 抗HIV療法中のウイルス抑制者の割合

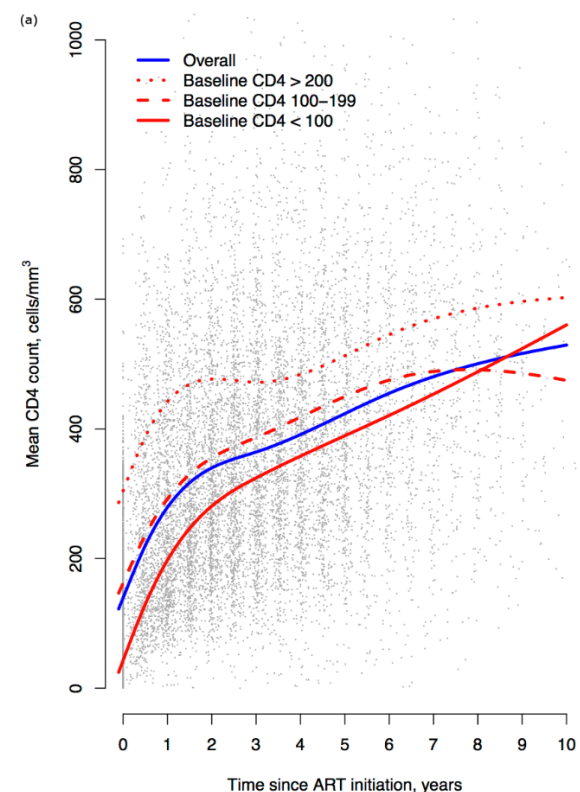


図2. 抗HIV療法中のCD4数変化

29指1 妊娠中のテノフォビル投与の安全性に関する研究（分担：木内英）

背景: 抗HIV薬であるテノフォビル（TDF）は、世界的に使用されており、世界保健機関（WHO）も2013年より全ての妊婦に対してTDF使用を推奨している。一方、TDFは成人では腎機能低下や骨密度減少をもたらすことが知られているが、妊娠中のTDF投与が新生児の骨成長や腎機能にどの程度影響するかは明らかになっていない。

目的: ベトナム人妊婦における妊娠中TDF投与の出生児における腎機能やくる病発症への影響を評価し、妊娠中のTDF投与の安全性を検討する。

方法:

- 前向き観察研究
- 対象: TDF内服中のHIV感染妊婦(70名), TDF以外の抗HIV療法HIV感染妊婦(30名), HIV非感染妊婦(50名)および各母親からの出生児
- 評価項目(表1):
母親(国立産婦人科病院): 腎機能, 血清ALP, P, Ca
出生児(国立熱帯病病院): 生後3, 12, 18ヶ月
身体的発達, 腎機能, くる病(左手Xp), 血清ALP, P, Ca

表1 評価項目

	mother	Infant At birth	infant 3 mo	infant 12 mo	infant 18 mo
Serum: Cre, ALP, Ca, P	●		●	●	●
Serum: 25 (OH) Vit.D					●
Urine: Cre, P, B2MG	●		●	●	●
Height, Weight, Head circumference		●	●	●	●
Left hand X-P			●	●	●

H29年度達成状況

H30年3月までにTDF内服群38名、TDF以外内服群6名、HIV非感染群3名の妊婦をリクルートし、生後3ヶ月の評価を終えたのはTDF内服群21組、TDF以外内服群3組（3ヶ月継続率72%）、生後12ヶ月評価を終えたのはTDF内服群1組であった（図1、表2）。

HIV非感染群の登録が計画よりも遅れていたため、H29年11月から①出産前の母親の採血を産前検診時に産科病院で行う、②B型肝炎の診断・治療のために熱帯病病院に受診した母親を非感染群として登録するなど、打開策を講じた。

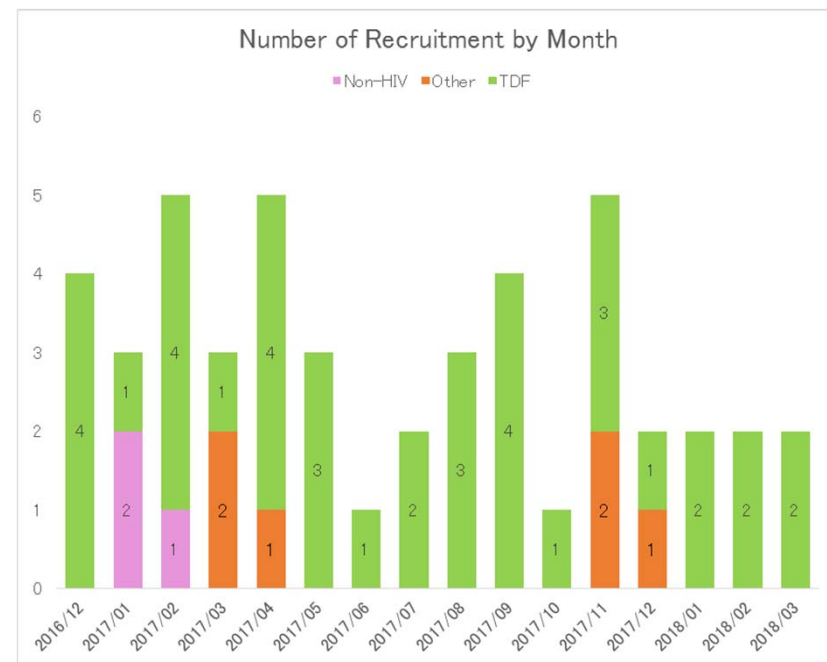


図1 月ごとの登録数

表2 登録者内訳

	Recruited	Delivered	Excluded	Consent withdrawal	Registered infants	3 months (Scheduled)	3 months (Actual)	12 months (Scheduled)	12 months (Actual)	18 months
TDF	38	33	3*	0	30	27	21	5	1	0
Other	6	6	0	0	6	4	3	0	0	0
non-HIV	3	2	0	1	1	2	0	2	0	0
Total	47	41	0	1	37	33	24	7	1	0

29指1 HIV感染者の生活習慣病とそのリスク因子に関する研究(分担：水島大輔)

*当初、AZT関連貧血リスクの検討を目的としていたが、ベトナムでのAZT使用頻度の低下や、2017年8月までに登録した23名において血中Parvovirus B19-DNA陽性者が1名もいなかったため、ベトナムで使用が急増している抗HIV薬の副作用をテーマへと研究計画の変更を行った。

背景: 抗HIV療法の普及と進化に伴い、HIV感染者の平均余命は劇的に改善し、生活習慣病はHIV感染者において重要な課題となっている。中でも、ベトナムで第一選択として使用されるエファビレンツ（EFV）と第2選択薬のロピナビル（LPVr）はコレステロールを増加する副作用が知られており、脂質異常症とそれに起因する心血管系疾患が懸念される。

目的: ベトナムにおける抗HIV療法中の患者を対象に、生活習慣病の有病率およびリスク因子を明らかにし、適切な副作用モニタリング法の開発に資することを目的とする。

方法:

- 対象: 国立熱帯病病院で抗HIV療法中を受けている患者（約1400名）

- 評価項目:

(Baseline)年齢、性別、身長

(6ヵ月毎)体重, CD4数, HIV-RNA量, AST, ALT, TG, HDL, C-LDL, 血糖値, 血圧, 日和見感染症の有無,

H29年度達成状況

国立熱帯病病院のHIV感染者コホートに登録した患者より、脂質プロファイルおよび血圧、心血管系疾患や死亡原因などに関するデータを前向きに収集した。

2015年に収集した1371名(表1)のデータを用いた予備解析において、有病率はそれぞれ脂質異常53.5%、高血圧症18.7%、高血糖4.2%であった(表2)。多変量解析では、年齢や体重に加えてLPVr使用が脂質異常症と特に強く関連していた(OR 5.338, 95%CI 3.118-9.141, p<0.001)(表3)。

表1 患者背景

variables	Entire group
Number of patients	1371
Age, years	38.5±8.54
Female, n (%)	548 (40.0%)
BMI, kg/m ²	21.2±2.5
Creatinine clearance, ml/min	93.0±20.8
CD4+ count, /ml	456.0±208.9
HIV RNA < 400 copies/ml	1335 (97.4%)
Fasting blood glucose, mg/dL	91.4±21.0
Systolic blood pressure, mmHg	118.9±15.8
Diastolic blood pressure, mmHg	78.4±12.5
TG, mg/dL	213.4±272.7
HDL, mg/dL	55.2±18.6
C-LDL, mg/dL	78.5±29.1
Time from the diagnosis of HIV infection, years	6.1±4.1
Use of nevirapine (NVP)	319 (23.3%)
Use of efavirenz (EFV)	908 (66.2%)
Use of lopinavir boosted with ritonavir (LPVr)	134 (9.8%)
Use of tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine (TDF)	1056 (77.0%)

表2 生活習慣病有病率

Lifestyle-related diseases	n (%)
Hypertension (HT)	257 (18.7)
Hyperglycemia (HG)	57 (4.2)
Dyslipidemia (DL)	734 (53.5)
TG ≥ 150 mg/dL	548 (40)
HDL ≤ 39 mg/dL	262 (19.1)
LDL ≥ 140 mg/dL	38 (2.8)

表3 脂質代謝異常症関連要因

Variables	Univariate analysis		Multivariate analysis		
	OR	95% CI	OR	95% CI	p value
Age per year-increase	1.049	1.035 – 1.064	1.032	1.017 – 1.047	<0.001
Female	0.373	0.299 – 0.466	0.421	0.326 – 0.543	<0.001
BMI per 1 kg/m ² -decrement	1.229	1.173 – 1.286	1.213	1.154 – 1.275	<0.001
CD4+ cell count per cell/μl	1.000	1.000 – 1.001			
HIV RNA < 400 copies/ml	0.819	0.418 – 1.602			
Time of HIV infection per years-increase	1.050	1.023 – 1.078	1.019	0.989 – 1.050	0.217
Use of TDF	0.930	0.723 – 1.198			
Use of protease inhibitor					
Use of nevirapine	-	-	-	-	-
Use of efavirenz	1.380	1.068 – 1.783	1.031	0.767 – 1.386	0.839
Use of lopinavir-boosted with ritonavir	6.016	3.647 – 9.922	5.338	3.118 – 9.141	<0.001

研究発表及び特許取得報告について

課題番号：29指1

研究課題名：ベトナムにおけるWHO推奨抗レトロウイルス療法の有効性及び安全性に関する臨床研究

主任研究者名：田沼 順子

論文発表

論文タイトル	著者	掲載誌	掲載号	年
Long-term viral suppression and immune recovery during first-line antiretroviral therapy: a study of an HIV-infected adult cohort in Hanoi, Vietnam	田沼順子 松本祥子 Haneuse S, Cuong DD, Vu TV, Thuy PTT, Dung NT, Dung NTH, Trung NV, Kinh NV, 岡慎一	Journal of the International AIDS Society	20巻4号	2017年
Tenofovir disoproxil fumarate co-administered with lopinavir/ritonavir is strongly associated with tubular damage and chronic kidney disease.	水島大輔 Nguyen DTH, Nguyen DT, 松本祥子 田沼順子 瀧永博之 Trung NV, Kinh VN 岡慎一	Journal of Infection and Chemotherapy	S1341-321X(18)	2018年

学会発表

タイトル	発表者	学会名	場所	年月
「Long-term viral suppression and immune recovery during the initial antiretroviral therapy: results from a cohort of adult HIV-infected individuals in Hanoi, Vietnam.	田沼 順子	The Annual Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections-CROI	Seattle, U.S.	2017年2月
同上	田沼 順子	Asia Pacific AIDS & Co-infections Conference	Hong Kong	2017年6月

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