

表 題 抗レトロウイルス薬が腎臓，骨，脂質代謝や体重に与える影響に関する研究

論文の区分 博士課程

著 者 名 神田直樹

担当指導教員 畠山修司 教授

所 属 自治医科大学大学院医学研究科
専攻 地域医療学
専攻分野 地域医療学
専攻科 感染制御科学

2022年1月7日申請の学位論文

目次

1. はじめに	2
2. 対象と方法.....	7
3. 結果.....	10
4. 考察.....	23
5. 結語.....	30
6. 参考文献.....	31
7. 謝辞.....	41

1. はじめに

1-1. HIV 感染症および AIDS

ヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus: HIV) は CD4 陽性 T 細胞に感染するレトロウイルスで、慢性の経過で CD4 陽性 T 細胞数が減少するにつれ免疫能が低下し、後天性免疫不全症候群 (acquired immunodeficiency syndrome: AIDS) をきたす。AIDS の原因ウイルスとして 1983 年に発見・分離され、1986 年に HIV と命名された。2020 年時点で、世界で 3770 万人が HIV に感染し、毎年 150 万人が新規に HIV と診断され、68 万人が AIDS で死亡していると考えられている (1)。新たな感染の 60% がサハラ以南のアフリカで発生し、15 歳以下の小児が 10% を占め、15 歳以上の成人のおよそ半数が女性とされる。我が国における HIV 感染症は世界全体からみれば有病率の高い地域ではないが、2020 年は新規に 750 人 (うち 345 人は AIDS 発症) の HIV 感染者 (people with HIV: PWH) が報告され、累積患者数は 22,000 人を超え、およそ 9 割が男性である (2)。主な感染経路は性交渉、血液を介した感染、母子感染であるが、欧米の PWH は男性同性間性的接触者の頻度が比較的高く、我が国でもおよそ 7 割を占める。性交渉により他者に感染すること、治療は生涯必要かつ高価であり、患者個々人の問題にとどまらず、公衆衛生上も重要な感染症である。

1-2. 抗 HIV 療法

1987 年に核酸系逆転写酵素阻害薬 (nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitor: NRTI)であるレトロビルが初めての抗 HIV 薬としてアメリカで認可された。単剤治療ではウイルス抑制効果は十分ではなかったが、1996 年に NRTI とプロテアーゼ阻害薬 (protease inhibitor: PI)を組み合わせた抗ウイルス治療 (combination antiretroviral therapy: cART) が開発され、HIV に対する治療は劇的に進歩を遂げた。2018 年頃までは、ART は NRTI を 2 剤 (バックボーンと呼ばれる) と、非核酸系逆転写酵素阻害剤 (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor: NNRTI) あるいは PI あるいはインテグラーゼ阻害剤 (integrase strand transfer inhibitor: INSTI) のいずれか 1 剤 (キードラッグと呼ばれる) が組み合わせられることが一般的であった。最新(2021 年)のガイドラインでは、1 剤の INSTI と 2 剤(または条件によって 1 剤)の NRTI の組み合わせが、大部分の PWH に対する初回レジメンとして推奨されている (3)。完全治癒 (sterilizing cure) には至らないものの、ART の確立により血中のウイルス量が抑制され免疫能が保たれることで、PWH はより長い生命予後が期待できるようになった。その結果として、近年の抗 HIV 治療は、ウイルスを抑制し生命予後を改善するにとどまらず、なるべく少ない副作用で治療することや、

PWH の高齢化に伴う様々な問題も考慮することの重要性、および HIV 感染に伴う慢性炎症の制御の重要性が認識されるようになってきている。抗 HIV 治療は、他の性感染症や HIV 関連の合併症、非 HIV 関連の合併症、およびにそれらに対する治療など様々な影響を受けるため、リアルワールドデータを用いた実態の把握が不可欠である。

1-3. テノホビル

テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 (tenofovir disoproxil fumarate: TDF) は、2003 年以降、PWH に対する抗ウイルス治療の土台となってきた NRTI であり、現在も国際的なガイドラインで第一選択薬の 1 つに挙げられている薬剤である (3)。しかし、TDF には Fanconi 症候群を含む腎毒性、骨代謝障害 (骨密度の低下) の副作用が知られており、時に副作用によって継続が困難になり、また他の慢性腎障害を有する患者には使いづらいという問題があった (4)。

テノホビル アラフェナミド (tenofovir alafenamide: TAF) は、テノホビルの新規プロドラッグであり、TDF の約 10 分の 1 の量で、TDF と同等の細胞内濃度および抗ウイルス効果を発揮する薬剤として (5)、2015 年に米国食品医薬品局 (FDA) の承認を受けた。血漿中の濃度が低いことにより、TDF と比較して腎や骨への障害が低いことが期待され、実際に TAF 以外の抗ウイルス薬で治療

中の PWH における第 3 相・切り替え（スイッチ）試験において、TDF と同等の治療効果を有し、腎障害や骨傷害のリスクが低いことが示された（6-8）。それらの結果を受け、2016 年以降、TAF はガイドラインでも、妊婦等を除き第一選択薬の 1 つに挙げられるようになった（3）。

2017 年に本研究を開始した後、現在までに同様の第 3 相・切り替え試験（9）、6 か月以内に治療歴のない患者を対象とした試験（10）、前向き切り替え試験（11、12）が相次いで発表された。しかし、最近のものを含め、これまで行われてきた研究は、対象となった集団の大部分を白人やアフリカ系アメリカ人が占めている。治療中の PWH における TDF から TAF への切り替え、あるいは未治療の PWH における TAF を含んだレジメンでの治療導入に関する 26 の研究をまとめた解析で、対象となった 9,322 人中アジア人は 554 人と 6%に過ぎない（13）。アジア人を対象に TDF から TAF への切り替えの効果を調べた研究は、複数の国際共同研究からアジア人のデータだけを抽出して解析した研究が存在するにとどまる（14）。サブグループとして解析されるにとどまってお知見としては不十分で、アジア人、特に日本人を対象にデザインされた研究が必要である。

また、HIV 治療開始に伴う体重の増加が近年注目されている。ART 開始時に普通体重を下回っていた場合は、治療開始後の体重増加が死亡率減少と関連

することから、体重増加が一概に悪いものである、という訳ではないが、ヨーロッパ、オーストラリア、アメリカで行われた11のコホートをまとめた研究では、HIV 治療に伴う短期間での体重の増加は、心血管イベントや糖尿病のリスクを増加させることが報告されている (15, 16)。また最近、未治療患者に cART を導入した場合、体重増加に与える影響は HIV 薬の種類や組み合わせによって異なることが知られるようになった (17)。同様に、TDF から TAF への切り替えで体重増加をきたした報告も少数ながら存在する (18, 19) が、腎障害や骨代謝への影響と同様に、アジア人に対するデータには乏しい。

日本においては、PWH に対し、TDF 製剤が 2004 年に、TAF を含む合剤として TAF/エムトリシタビン/エルビテグラビル/コビススタットと TAF/エムトリシタビンがそれぞれ 2016 年、2017 年に承認された。我が国において HIV 感染症に対して TDF を含むレジメンで治療されている患者に対し、TAF への切り替えが腎・尿細管機能、骨代謝、脂質代謝、および体重に与える影響を明らかにし、白人やアフリカ系アメリカ人などを対象とした海外の研究と比較することを目的として、本研究を行なった。

2. 対象と方法

2-1. 研究デザインと参加者

本研究は自治医科大学附属さいたま医療センター，公益財団法人東京都保健医療公社大久保病院，東京都立多摩総合医療センターの国内3施設で行なった前向き観察研究である．2017年9月から2019年12月に，少なくとも12か月以上TDFで治療を受けており，TAFへの変更が予定され，12か月以内に少なくとも1回，腎機能と骨密度が評価されている20歳以上のPWHを対象とし，TDFからTAFへの切り替え前と切り替え後を比較した．

TDFからTAFへの切り替えが行われた時をmonth 0とし，切り替え12か月前（month -12）から切り替え12か月後（month 12）までの合計24か月（2年）の患者情報および検査結果を収集した．患者情報としては年齢，人種，性別，身長，体重，喫煙歴，併存症（高血圧症，糖尿病，慢性B型肝炎および慢性C型肝炎），ARTのレジメン，脂質や骨密度に影響する併用薬（ビスホスホネート，ビタミンD，カルシウム製剤，副腎皮質ステロイド，スタチン，フィブラート）に関する情報を収集した．検査結果は，採血検査からHIV-RNA量，CD4陽性T細胞数，クレアチニン，シスタチンC，リン，LDLコレステロール，中性脂肪を，随時尿検査からクレアチニン，リン，タンパク， β 2-ミクログロブリン値を収集した．骨密度はDual energy X-ray absorptiometry (DEXA)法

で測定し、腰椎(L1-L4)と大腿骨頸部の骨密度および T スコアを抽出・収集した。骨密度の結果の解釈には T スコアを用い、T スコアが-2.5 より大きく-1 未満の場合を骨塩減少、-2.5 以下の場合を骨粗鬆症と定義した (20)。

切り替え 12 か月前(month -12)から切り替え(month 0)までの 1 年間を TDF 期とし、同様に切り替え(month 0)から切り替え 12 か月後(month 12)までの 1 年間を TAF 期とした。全ての参加者に対し、研究参加時にインフォームドコンセントを取得した。本研究はヘルシンキ宣言に基づき、各施設において倫理委員会の承認を得て行なった (承認番号: 臨 A-17-045, 2017-11, 29-80)。

2-2. 評価項目

主要評価項目は骨密度、腎機能、脂質、体重の変化とした。腎機能に関しては、クレアチニン、シスタチン C に加え、Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)法を用いた推算糸球体濾過量(estimated glomerular filtration rate: eGFR) (21)、尿細管リン再吸収率(tubular reabsorption of phosphate: %TRP)、尿中タンパク-クレアチニン比、尿中 $\beta 2$ ミクログロブリン-クレアチニン比を算出した。%TRP は以下の式により算出した。

$$\%TRP = \left(1 - \frac{\text{血清クレアチニン} \times \text{尿中リン}}{\text{血清リン} \times \text{尿中クレアチニン}}\right) \times 100$$

体重の変化は、全患者を対象とした比較に加え、ART の組み合わせにより

体重の変化に違いがあるか検討するため、キードラッグによるサブグループ解析を行なった。キードラッグは INSTI, NNRTI, PI に分類した。

2-3. 統計解析

連続変数は平均値および標準偏差で記述し、歪んだ分布を呈するものは中央値と四分範囲で記述した。連続変数の比較には対応のある t 検定およびウィルコクソンの符号順位検定を用いた。カテゴリー変数に対しては χ^2 乗検定を用いた。体重の変化について、キードラッグのサブグループ解析には対応のない t 検定を用い、INSTI を使用していた患者を、それ以外 (NNRTI あるいは PI) を使用していた患者と比較した。サブグループ解析においては、INSTI と NNRTI/PI の両方を使用していた患者、観察期間中にキードラッグの変更があった患者は除外した。すべての解析は両側検定を行い、P 値が 0.05 未満を統計学的に有意とした。解析はすべて R (version 3.6.1, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) を用いて行なった。

3. 結果

TDF を含むレジメンで治療を受けていた 126 名の PWH が本研究の対象となり、患者情報が不完全だった 6 名と、TAF への切り替えが行われなかった 2 名を除いた 118 名が最終的に解析対象となった。TAF への切り替え後、観察期間内に 5 名が打ち切り (4 名が転医, 1 名が不慮の事故により死亡) となった。

118 名全例に NRTI として TDF (切り替え後は TAF) とエムトリシタビンが使用された。観察期間中にキードラッグが変更されたのは 4 名で、1 名がダルナビル/リトナビルからエルビテグラビル/コビススタットへ、1 名がホスアンプレナビル/リトナビルからドルテグラビルへ、1 名がロピナビル/リトナビルからドルテグラビルへ、1 名がロピナビル/リトナビルからエルビテグラビル/コビススタットへ変更された。TDF から TAF への切り替え時点で、スタチンは 7 名、フィブラートは 1 名、ビスホスホネートは 1 名に使用されていた。

Table 1 に、TDF から TAF への切り替え時点での患者背景をまとめたものを示す。118 名のうち、111 名 (94%) は男性で、112 名 (95%) が日本人、49 名 (42%) が切り替え時点で喫煙の習慣を有していた。高血圧は 8%、糖尿病は 7%、慢性 B 型肝炎は 8%、慢性 C 型肝炎は 3% に合併がみられた。年齢の中央値 (四分範囲) は 44 歳 (37–52 歳)、TDF は 63 か月 (43–91 か月) 使用された。CD4 陽性 T 細胞数の nadir は 152/ μ L (58–223/ μ L) で、切り替え時点で 115 名 (97%)

の患者で HIV-RNA は 50 copies/mL 未満に抑制されていた。キードラッグは INSTI が 60 名(51%), PI が 37 名 (31%)に, NNRTI が 24 名 (20%)に処方されており, INSTI の内訳は 46 がドルテグラビル, 9 がラルテグラビル, 5 がエルビテグラビル/コビスタットで, PI の内訳は 27 がダルナビル, 5 がホスアンプレナビル, 3 がロピナビル, 2 がアタザナビル, NNRTI の内訳は 23 がエファビレンツ, 1 がリルピビリンだった。

Table 1. TDF から TAF への切り替え時点の患者背景

	Month 0 (n = 118)
Men, n (%)	111 (94%)
Age, median (IQR), years	44 (37–52)
Origin	
Japanese, n (%)	112 (95%)
Japanese descendent, n (%)	2 (2%)
Asian other than Japanese	4 (3%)
Cigarette smoker	
Current, n (%)	49 (42%)
Former, n (%)	20 (17%)
Pack-year, median (IQR)	18 (11–25)
Comorbidities	
Hypertension, n (%)	9 (8%)
Diabetes mellitus, n (%)	8 (7%)
Chronic hepatitis B virus infection, n (%)	10 (8%)
Chronic hepatitis C virus infection, n (%)	3 (3%)
Nadir CD4 ⁺ T-cell count, median (IQR), cells/ μ L	152 (58–223)
Duration of TDF treatment, median (IQR), months	63 (43–91)
Third antiretroviral agent ^a	
Protease inhibitors, n (%)	37 (31)
Darunavir-ritonavir, n	27
Fosamprenavir-ritonavir, n	5

Lopinavir-ritonavir, n	3
Atazanavir-ritonavir, n	2
Integrase inhibitors, n (%)	60 (51)
Dolutegravir, n	46
Raltegravir, n	9
Elvitegravir-cobicistat, n	5
Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, n (%)	24 (20)
Efavirenz, n	23
Rilpivirine, n	1

Abbreviations: IQR, interquartile range; TAF, tenofovir alafenamide; TDF, tenofovir disoproxil fumarate.

^a118名のうち、キードラッグとして2名にラルテグラビルとダルナビル/リトナビルが、1名にドルテグラビルとダルナビル/リトナビルが投与されていた。

Table 2 に切り替え前後 2 年間の各アウトカムの推移を示す。切り替え前後で、HIV RNA の抑制率に変化はなかった。腰椎の T スコアから骨塩減少、骨粗鬆症と診断された患者はそれぞれ、month -12 において 27.1%、8.4%、month 0 では 25.2%、7.8%、month 12 では 23.0%、6.2%だった。大腿骨頸部の T スコアで骨塩減少、骨粗鬆症と診断された患者は腰椎での診断より多く、month -12 で 45.8%、3.7%であり、month 0 で 48.7%、7.8%、month 12 では 45.1%、8.0%だった (Figure 1 A, B)。TDF 期の 1 年での腰椎の骨密度の変化は平均 (標準偏差) で $0.3 \pm 3.5\%$ だったのに対し、TAF 期では $2.2 \pm 4.3\%$ であり、TDF 期の変化と TAF 期の変化の差は 1.9%、95%信頼区間は 0.8–3.1%と TDF 期の 1 年に比べ TAF 期の 1 年で有意に増加した ($P = 0.002$) (Table 2, Figure 1C)。大腿骨頸部の骨密度の変化は TDF 期で $-0.8 \pm 5.2\%$ 、TAF 期で $1.5 \pm 7.7\%$ であり、腰椎と同様に切り替え後に増加傾向が観察されたが、TDF 期と TAF 期の変化の差は 2.1%、95%信頼区間は $-0.2-4.5\%$ と有意差は認めなかった ($P = 0.077$) (Table 2, Figure 1D)。

Table 2. Trends in HIV and immune status, renal markers, bone mineral density, and body weight before and after switching from TDF- to TAF-containing antiretroviral regimens among 118 HIV-infected adults

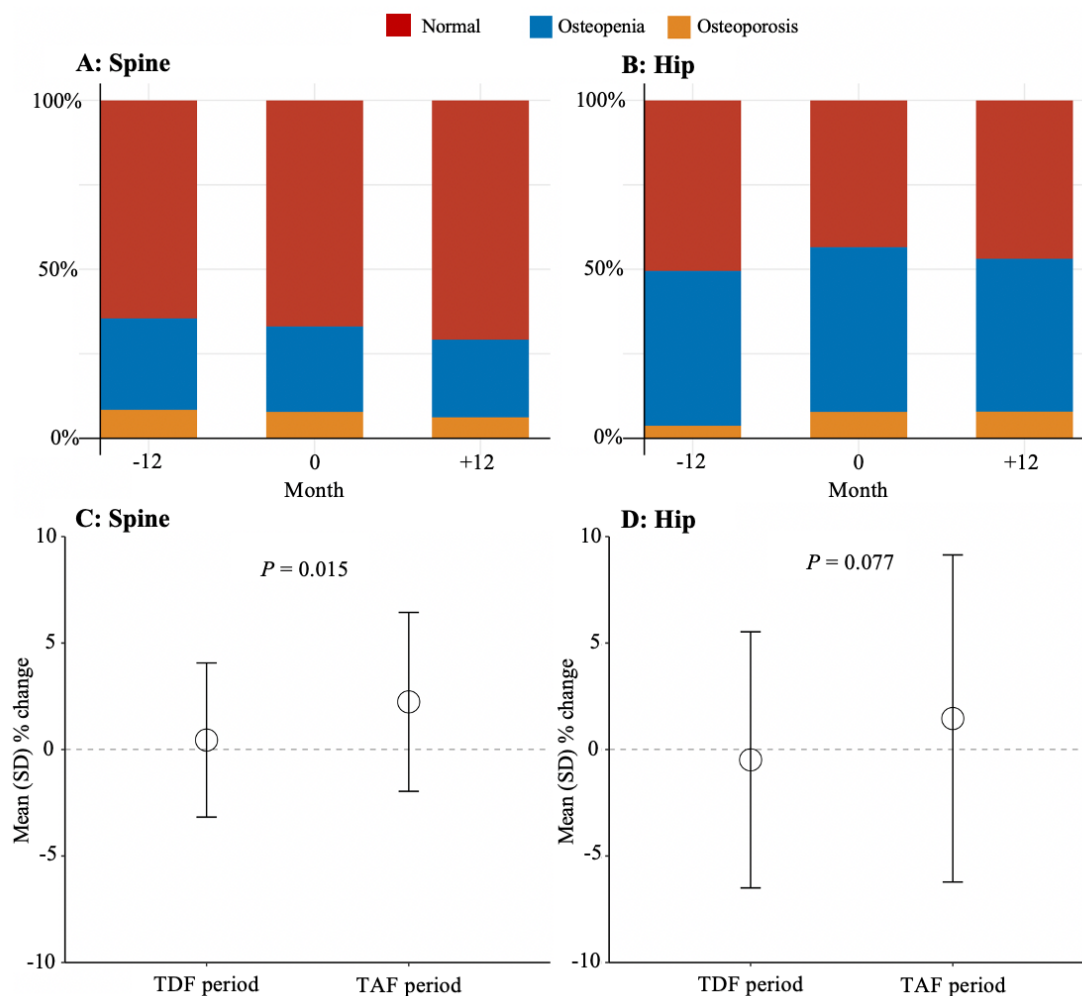
	Month -12 (n = 118)	Month -6 (n = 118)	Month 0 (n = 118)	Month 6 (n = 115)	Month 12 (n = 113)
HIV and immune status					
CD4 ⁺ T-cell count, median (IQR), cells/ μ L	526 (388–644)	533 (393–678)	516 (401–660)	550 (423–682)	563 (432–691)
HIV-1 RNA <50 copies/mL, n (%)	116 (98%)	108 (92%)	115 (97%)	111 (97%)	108 (96%)
Bone densitometry					
Lumbar spine BMD, g/cm ²	1.04 \pm 0.16	1.02 \pm 0.16	1.04 \pm 0.17	1.05 \pm 0.18	1.05 \pm 0.17
Percentage change from month 0, %	-0.3 \pm 3.5	0.3 \pm 3.2	-	0.8 \pm 10.4	2.2 \pm 4.3
Lumbar spine T-score	-0.6 \pm 1.3	-0.8 \pm 1.3	-0.5 \pm 1.3	-0.4 \pm 1.3	-0.4 \pm 1.3
Hip BMD, g/cm ²	0.80 \pm 0.15	0.80 \pm 0.15	0.80 \pm 0.16	0.80 \pm 0.17	0.81 \pm 0.15
Percentage change from month 0, %	0.8 \pm 5.2	0.7 \pm 3.6	-	0.4 \pm 12	1.5 \pm 7.7
Hip T-score	-1.0 \pm 0.9	-1.0 \pm 0.9	-1.2 \pm 0.9	-1.1 \pm 1.0	-1.1 \pm 1.0
Renal markers					
Serum creatinine, mg/dL	0.9 \pm 0.2	0.9 \pm 0.2	0.9 \pm 0.2	0.9 \pm 0.2	0.9 \pm 0.2
eGFR, mL/min/1.73 m ²	78.7 \pm 17.8	77.9 \pm 17.7	77.3 \pm 16.4	78.1 \pm 17.8	77.1 \pm 16.9
Serum cystatin C, mg/L	0.9 \pm 0.1	0.9 \pm 0.2	0.9 \pm 0.2	0.9 \pm 0.2	0.9 \pm 0.2
eGFR _{cys} , mL/min/1.73 m ²	90.3 \pm 18.5	90.2 \pm 19.4	93.3 \pm 20.8	94.5 \pm 20.8	93.2 \pm 20.1
Serum phosphate, mg/dL	3.2 \pm 0.5	3.2 \pm 0.5	3.3 \pm 0.5	3.3 \pm 0.5	3.3 \pm 0.6

Urine phosphate, mg/dL	52.2 ± 32.2	59.8 ± 37.8	58.7 ± 40.6	54.4 ± 36.7	59.1 ± 40.3
Tubular reabsorption of phosphate, %	87.0 ± 5.1	87.0 ± 4.4	86.8 ± 5.7	88.1 ± 5.2	87.4 ± 5.1
Urine protein to creatinine ratio, median (IQR), mg/gCre	71 (23–124)	82 (33–140)	86 (47–184)	58 (19–99)	61 (20–118)
Urine protein to creatinine ratio >200 mg/gCre, n (%)	12 (15)	11 (11)	24 (21)	13 (11)	16 (14)
Urine β 2-microglobulin to creatinine ratio, median (IQR), μ g/gCre	3.5 (1.7–12.8)	4.0 (1.6–13.3)	4.0 (1.6–14.3)	1.8 (1–4.7)	1.8 (1.1–3.8)
Serum lipid profiles					
LDL-C, median (IQR), mg/dL	99 (83–116)	106 (88.5–119)	108 (86–128)	119 (100–142)	125 (96–145)
Triglyceride, median (IQR), mg/dL	98 (69–162)	110 (75–161)	104 (72–142)	133 (89–209)	134 (95–201)
Body weight, kg	65.3 ± 11.0	65.3 ± 11.3	65.5 ± 11.0	66.6 ± 11.5	67.4 ± 11.7
Body mass index, kg/m ²	23.0 ± 3.5	23.0 ± 3.7	23.1 ± 3.5	23.5 ± 3.7	23.8 ± 3.8

特に断りのない限り，平均値±標準偏差を示す。

Abbreviations: BMD, bone mineral density; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HIV, human immunodeficiency virus; IQR, interquartile range; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; TAF, tenofovir alafenamide; TDF, tenofovir disoproxil fumarate.

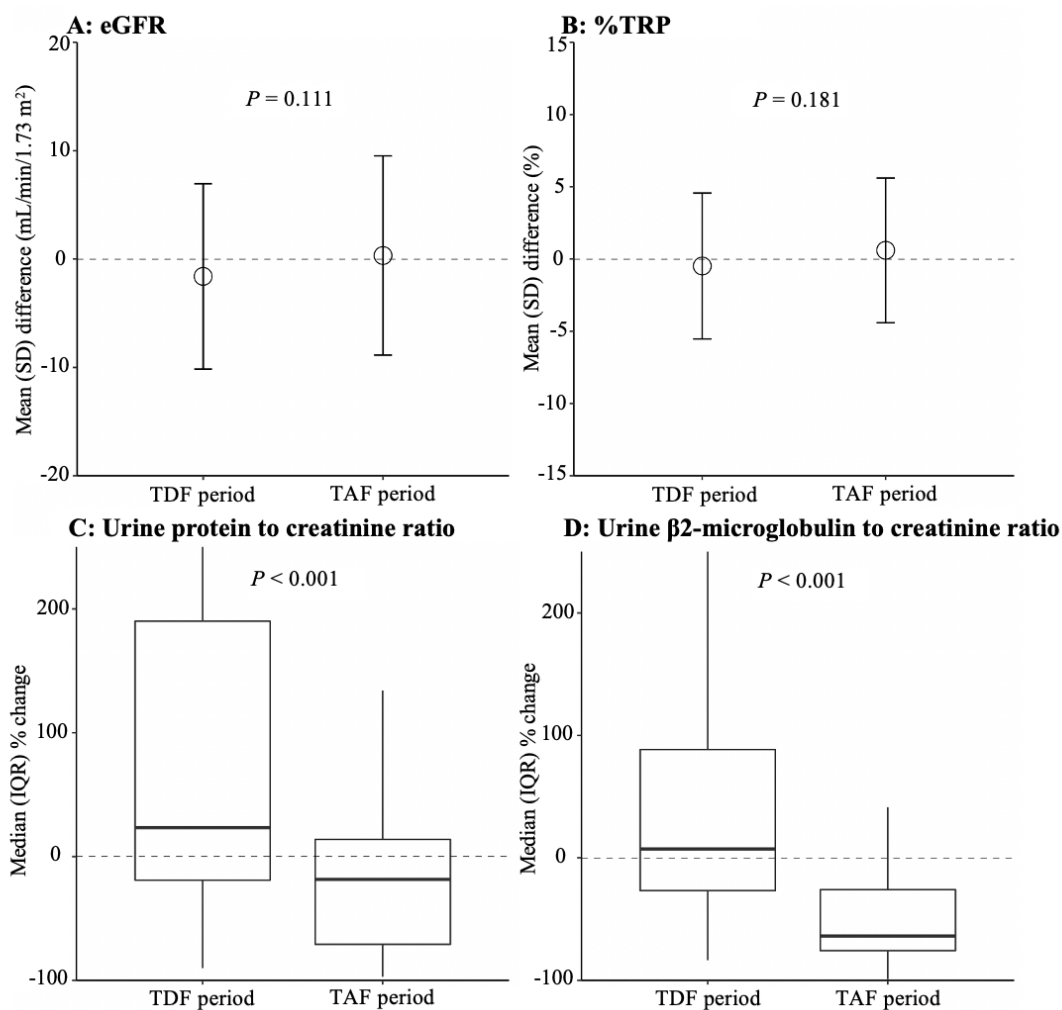
Figure 1. 骨塩減少, 骨粗鬆症の頻度および骨密度の変化



Month-12, month 0, month 12 の各時点において eGFR が 60 mL/min/1.73 m² より高かったのはそれぞれ 89.8% (106/118), 87.2% (102/117), 89.4% (101/113)だった. 切り替え前後における各種腎・尿細管マーカの変化を Figure 2 に示す. eGFR や %TRP は切り替え前後で有意な変化はみられなかった (Figure 2A, B). 尿蛋白-クレアチニン比および尿 $\beta 2$ ミクログロブリン-クレアチニン比

は TDF から TAF への切り替えで有意に減少した。尿蛋白-クレアチニン比は TDF 期で 23.4% (95%信頼区間: -19.1-190.0%), TAF 期で -18.5% (-70.9-13.8%) と、TDF 期に比較して TAF 期で有意に減少した ($P < 0.001$)。同様に、尿 $\beta 2$ -ミクログロブリン-クレアチニン比は TDF 期で 7.3 (-26.7-88.5%), TAF 期で -63.8% (-75.7--25.9%) と有意に減少した ($P < 0.001$) (Figure 2C, D)。

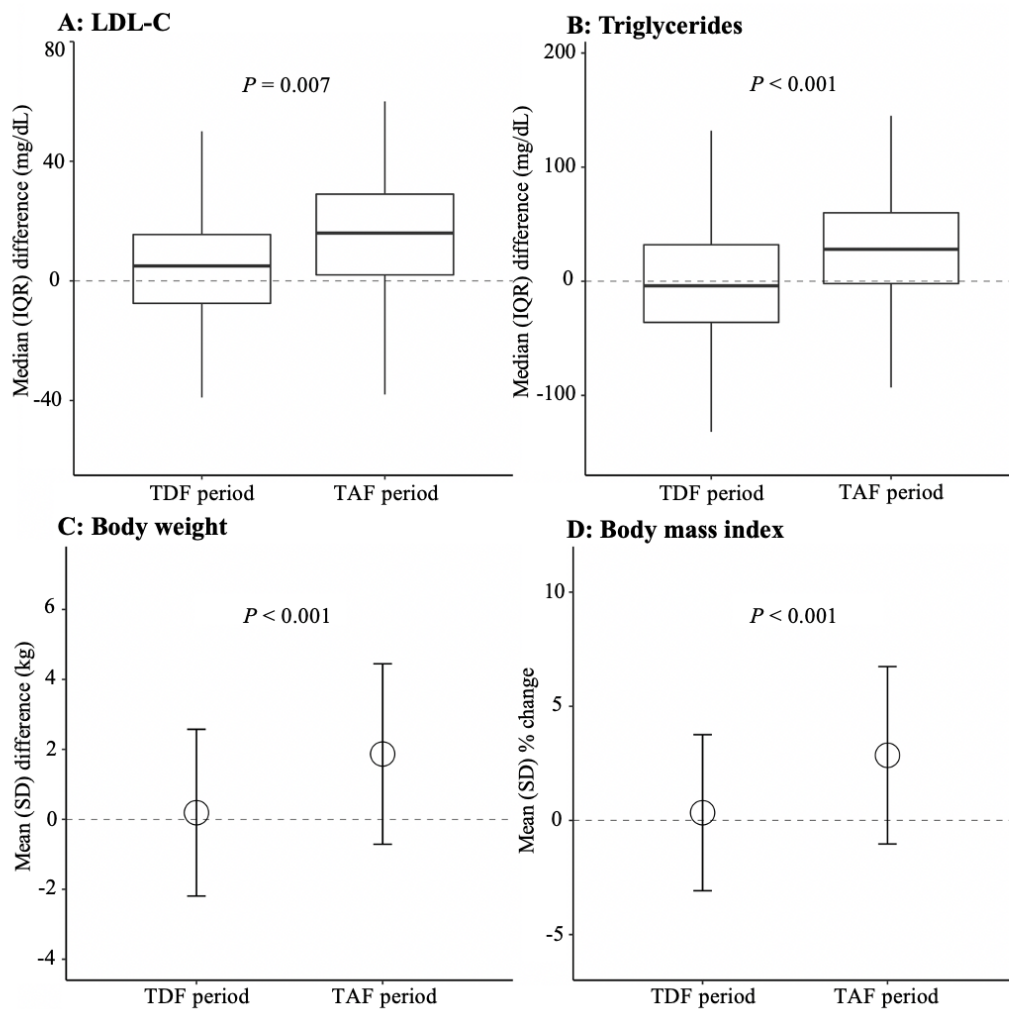
Figure 2. 各種腎マーカーの変化



LDL コレステロールの中央値は, month -12 で 99 mg/dL, month 0 で 108 mg/dL, month 12 で 125 mg/dL であり, 中性脂肪の中央値は, month -12 で 98 mg/dL, month 0 で 104 mg/dL, month 12 で 134 mg/dL だった (Table 2). LDL コレステロールの中央値は TDF 期で 5 mg/dL, TAF 期で 16 mg/dL 変化し, TAF 期で有意に増加した ($P=0.007$). 同様に, 中性脂肪の中央値は TDF 期で -4 mg/dL, TAF 期で 28 mg/dL 変化し, TAF 期で有意に増加した ($P<0.001$) (Figure 3A, 3B).

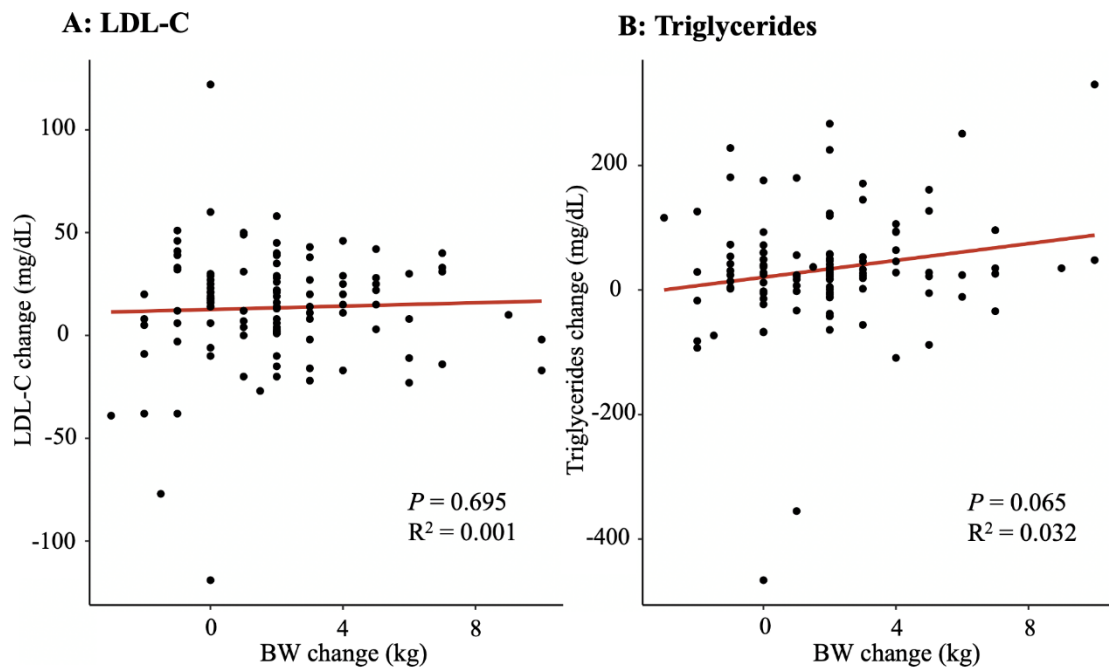
体重の平均値±標準偏差は month -12 で 65.3 ± 11.0 kg, month 0 で 65.5 ± 11.0 kg, month 12 で 67.4 ± 11.7 kg であり, BMI は month -12 で 23.0 ± 3.5 kg/m², month 0 で 23.1 ± 3.5 kg/m², month 12 で 23.8 ± 3.8 kg/m² だった (Table 2). 体重は TDF 期に 0.2 ± 2.4 kg, TAF 期で 1.9 ± 2.6 kg と TAF 期で有意に増加した [変化の差 (95%信頼区間) : 1.6 kg (0.9–2.3 kg), $P < 0.001$] (Figure 3C). 同様に, BMI は TDF 期に $0.4 \pm 3.5\%$, TAF 期に $2.9 \pm 3.9\%$ と TAF 期で有意に増加した [変化の差 (95%信頼区間) : 2.4% (1.4–3.5 kg), $P < 0.001$] (Figure 3D).

Figure 3. 脂質代謝および体重, BMI の変化



また、TAF 期の 1 年における体重の変化と脂質代謝 (A: LDL コレステロール, B: 中性脂肪) の変化の散布図および回帰直線を Figure 4 に示す。LDL コレステロール, 中性脂肪いずれの変化についても、体重の変化と有意な相関関係は認めず、決定係数は LDL コレステロールと体重が 0.001, 中性脂肪と体重が 0.032 だった。

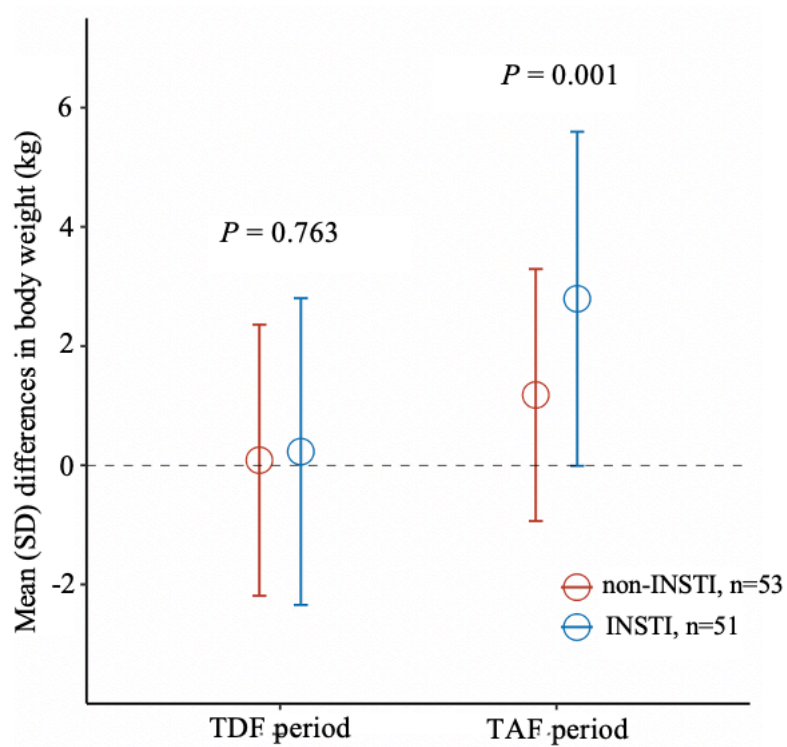
Figure 4. 体重の変化と脂質代謝の変化の散布図



キードラッグで層別化した体重の変化を Figure 5 に示す。104 人が観察期間を通して同じ薬剤（キードラッグ）が投与され、51 人が INSTI 群、53 人が non-INSTI 群（23 人が NNRTI, 30 人が PI）だった。TDF 期の 1 年の体重の変化は INSTI 群が 0.2 ± 2.6 kg, non-INSTI 群が 0.1 ± 2.3 kg と 2 群間に有意差は認めなかった[差（95%信頼区間）は 0.1 kg (-1.1–0.8 kg), $P = 0.762$]。一方、TAF 期では INSTI 群が 2.8 ± 2.8 kg, non-INSTI 群が 1.2 ± 2.1 kg と INSTI 群で有意に体重増加が大きかった[差（95%信頼区間）は 1.6 kg (0.6–2.6 kg), $P =$

0.001].

Figure 5. キードラッグにより層別化した体重の変化



4. 考察

本研究は、cARTによってウイルスがよくコントロールされた PWH を対象に、TDF から TAF への切り替えの前後 1 年ずつを観察し、骨密度や腎尿細管マーカの有意な改善と、脂質マーカや体重の有意な増加が観察された。特に、INSTI を使用している患者は、そうでない患者と比較してより大幅な体重増加が観察された。

PWH における骨塩減少と骨粗鬆症の頻度を調べた 11 の研究のメタアナリシスでは、884 人の PWH（年齢は 31 から 57 歳）のうち 15%に骨粗鬆症、52%に骨塩減少を認めた（測定部位は腰椎、大腿骨頸部、股関節のいずれか）(22)。一方、本研究の対象集団は中央値 44 歳で、TDF から TAF への切り替えのタイミングで、腰椎 T スコアから 7.8%が骨粗鬆症、25.2%が骨塩減少、大腿骨頸部の T スコアから 7.8%が骨粗鬆症、48.7%が骨塩減少と診断された。メタアナリシスの結果と比較して本研究で骨密度低下の頻度が低かった理由として、本研究は対象患者のほとんどが男性だったことが考えられる。3,040 人の日本人を対象とした大規模コホート研究で、ピーク時の 70%未満を骨粗鬆症と定義し、60 歳未満の男性は腰椎の測定値から 2.8%が、大腿骨頸部の測定値から 6.5%が骨粗鬆症と診断されており (23)、今回の研究の対象集団のほうが骨粗鬆症の頻度が高かった。今回の研究では、TDF から TAF への切り替え後 1 年で、腰椎で

約 2%，大腿骨頸部で約 1.5%の骨密度の改善が観察され，切り替え後 48 週で 1.5–1.6%，1.1–1.5%の増加が観察された海外の既存の報告と矛盾しない結果だった (6, 7).

TDF から TAF への切り替えによって，尿蛋白-クレアチニン比と尿 β 2-ミクログロブリン-クレアチニン比は有意に改善した．今回の研究では，尿蛋白-クレアチニン比で 200 mg/gCre 以上の蛋白尿を認めたのは month -12, month 0, month 12 のタイミングでそれぞれ 15%, 21%, 14%にとどまったが，尿蛋白-クレアチニン比が 200 mg/gCre 以上の蛋白尿を有する患者に限定すると，尿蛋白は TDF 期の 1 年で 50.6%増加したのに対し，TAF 期の 1 年では 21.9%減少し，統計学的に有意だった ($P = 0.046$)．腎マーカーの改善は既存の第 3 相試験でも報告されている (6, 7)．ウイルスが抑制された PWH に対し，TDF から TAF への切り替えによる各種腎マーカーの変化を観察した 5 つの研究をまとめた解析では，合計 4,091 人が対象となり，血清クレアチニン，クレアチニンクリアランス，尿蛋白-クレアチニン比および尿アルブミン-クレアチニン比，尿 β 2-ミクログロブリン-クレアチニン比が有意に改善することが報告されている．本研究では，尿蛋白に有意な改善が観察されたのに対し，血清クレアチニンや，eGFR，血清シスタチン C は切り替えによる改善が認められなかったが，本研究は切り替え時点で大多数 (約 90%) の患者が血清クレアチニンやシスタチンが正常範囲であ

り、TDF 投与中に腎障害が顕在化した患者は、本研究の対象となる前に TDF から他の薬剤に変更され、本研究の対象とならなかったことが理由として考えられる。

本研究では、TAF への切り替え後 1 年で LDL コレステロールが中央値で 16 mg/dL、中性脂肪が 28 mg/dL とそれぞれ有意に増加した。さらに、TDF 期の 1 年で体重の変化は平均 0.2 kg だったのに対し、TAF 期の 1 年では平均で 1.9 kg の体重増加が観察された。最近発表されたいくつかの研究でも、TAF への切り替えで脂質代謝が悪化することが報告されている (24-26)。アイルランドで行われた前向きコホート研究では、切り替え後 24 週で LDL コレステロールが 9.7 mg/dL、中性脂肪が 11.5 mg/dL 増加し、本研究の結果と合致する (26)。詳細なメカニズムは不明であるが、TDF は脂質降下作用を有することがランダム化比較試験等で報告されており (27)、TDF から TAF への切り替えで脂質代謝が悪化する主たる要因と考えられる。LDL コレステロールが 108 mg/dL から 125 mg/dL へ、中性脂肪が 104 mg/dL から 134 mg/dL へ増加することは、それだけでは介入を要するほどの変化ではないが、心血管イベント、特に冠動脈疾患の 2 次予防が必要な患者に対しては薬剤選択を含めた介入内容に影響を及ぼす変化であり、今後 HIV 感染者が高齢化する時代においてその影響は大きくなっていくものと考えられる。

今回観察された体重の有意な増加は、欧米で行われた最近の研究とも合致する。TDF から TAF への切り替え後 1 年で、ドイツの研究では 3.2 kg、アメリカの研究では 1.4 kg の体重増加が観察された (28, 29)。体重増加は人種や民族、併用薬剤など様々な因子の影響を受けるが、太平洋アジア地域におけるデータは限定的である。Kuo らは、台湾の PWH を対象として、INSTI も TAF も含まない治療レジメンから、INSTI と TAF を含むレジメン (TAF/エルビテグラビル/コビスタット/エムトリシタビン) への変更後 48 週で 1.8 kg の体重増加を報告した (19)。TAF による体重増加のメカニズムは、現時点では明確ではなく、さらなる研究が必要である (17, 30)。TDF の脂質降下作用がなくなることによる脂質代謝の悪化が体重に悪影響している可能性もあるが、本研究では、体重増加の程度と脂質マーカの悪化に相関はなかったことから、体重増加には、脂質代謝の悪化とは別のメカニズムが関与している可能性が示唆される。

INSTI に関連した体重増加は、TAF による体重増加が知られる少し前に報告されはじめた (31)。小規模研究ではあるが、2015 年から 2017 年にドルテグラビル単剤で新たに抗 HIV 治療を開始された 23 人の PWH を調べたイタリアの単施設後方視観察研究では、治療開始後 12 か月で平均 3.8 kg の体重増加、1.3 kg/m² の BMI 増加があった (22)。その後も、複数の研究が報告されている (17, 31, 32)。今回の研究では、PI や NNRTI に比べ INSTI を使用している患者で

TDF を TAF に切り替えると、体重増加が特に顕著であることが明らかとなった。このことから、TAF、INSTI それぞれが体重増加作用を有するにとどまらず、TAF と INSTI が相乗的に体重に影響する可能性が示唆される。TAF と INSTI の相乗的な体重増加作用を示した研究はこれまでに存在せず、さらなる検証が必要である。NNRTI であるエファビレンツと TDF から、INSTI であるドルテグラビルと TDF あるいは TAF へ切り替えたランダム化比較試験では、エファビレンツと TDF を比較対象として、ドルテグラビルと TDF では 3.0 kg、ドルテグラビルと TAF では 4.7 kg の体重増加がみられており、TAF と INSTI の相乗的な体重増加作用を反映している可能性がある (10)。

テノホビルは B 型肝炎ウイルスに対しても活性を有し、治療薬として承認されている。我が国では B 型肝炎治療薬として 2014 年に TDF が、2017 年に TAF が保険適応となった。TAF は、活動性肝炎を有する HBe 抗原陽性患者および HBe 抗原陰性患者いずれにおいても、TDF と同等の治療効果が得られ、骨代謝障害や腎障害の頻度が少ないことが報告されている (33, 34)。また、2021 年になって、B 型肝炎患者においても脂質マーカや体重の増加について報告されはじめている。韓国で行われた、TDF で治療中の薬剤耐性 B 型肝炎患者を TDF 継続群と TAF への切り替え群にランダム化した比較試験では、ランダム化後 48 週で TDF 群の体重は -0.37 ± 3.12 kg、TAF 群は 0.71 ± 2.39 kg と TAF

群で有意な体重増加がみられ、LDL コレステロールの変化は TDF 群で 1 (-9 to 10) mg/dL に対し TAF 群で 13 (5 to 24) mg/dL と TAF 群で有意に上昇した (35). また、台湾で行われた単施設後ろ向き観察研究では、TDF で治療中の 167 名の B 型肝炎患者が TAF にスイッチし、48 週で 67.4 ± 12.1 kg から 68.7 ± 12.7 kg と 1.3 kg の体重増加がみられた. 体重増加がみられるという点では PWH と同様であるが、本研究を含め PWH に対する報告のほうが体重増加の程度が大きい傾向にある (36). TAF と INSTI の併用治療が原則である PWH と、HBV 単独感染とは、独立した研究が必要である.

本研究にはいくつかの限界がある. 第一に、本研究は洗い流し期間 (washout period) のない、自己対象デザインであるため、切り替え前後で観察された変化は、様々な要因の影響を受ける可能性がある. しかし、97% (114/118) と、ほぼ全ての患者で、観察期間を通してキードラッグの変更はなく、98% (116/118) で喫煙の習慣に変化がなかったことを確認しており、それらが骨密度や体重の変化に与える影響は小さいと考えられる. 同様に、骨代謝に影響を与える薬剤に変更があった患者は 1 名にとどまっていた. また、既に治療を受けている PWH に対し、抗 HIV 薬を休薬し洗い流し期間を設けることは倫理的に現実的ではなく、TDF から TAF への切り替えという、リアルワールドで広く行われる介入の前後変化を観察するというデザインに十分な意義があると考えられる.

第二に、今回の研究では切り替え後 1 年の変化を観察したため、より長期的な影響は定かではない。今後、より長期的な影響が観察されることで、脂質や体重の増加は生涯に及ぶ HIV 治療において許容できる問題なのか、心血管イベントを代表とする非 HIV 合併症にどのような影響を及ぼすのかが明らかにされることが望まれる。第三に、腎障害などで TDF が継続できなかった症例や、そもそも TDF が使用できなかった症例は本研究の対象となっていないため、そのような患者に対する TAF の有用性については別に研究が必要である。第四に、今回の対象集団はほとんどが非高齢男性であり、高齢者や女性も含んだ集団への一般化は難しいかもしれない。ただし、我が国の PWH の集団とは似通った分布であり、観察された変化は海外の報告とも概ね一致しているため、今回の研究結果は、我が国を含め非高齢男性が集団の多くを占める地域の HIV 医療への適応が可能であり、海外の報告を日本の PWH に対する診療に活用することが可能と考えられる。最後に、サンプルサイズが比較的小さいため、検出力不足により統計学的有意差を観察できなかった項目がある可能性がある。また、薬剤の影響を受けやすい特定の集団や因子が存在する可能性があり、今後の研究が望まれる。

5. 結語

主に日本人の PWH に対し，TDF から TAF への切り替え後 1 年で，腎機能・尿細管マーカや骨密度が有意に改善する一方で，脂質代謝が有意に悪化し，体重が有意に増加することが明らかとなった．観察された変化および程度は海外の報告と概ね一致していた．体重増加について，TAF と INSTI の組み合わせが相乗的に作用する可能性が示唆された．より長期的な影響や体重増加のメカニズムについては，今後の研究が待たれる．

6. 参考文献

1. UNAIDS. Available at <https://www.unaids.org/en> (accessed on December 16, 2021).
2. API-Net. Available at <https://api-net.jfap.or.jp/index.html> (accessed on February 19, 2022).
3. United States Department of Health and Human Services. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Available at <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv/what-start-initial-combination-regimens-antiretroviral-naive?view=full> (accessed on December 16, 2021).
4. Grant PM, Cotter AG. Tenofovir and bone health. *Curr Opin HIV AIDS* 2016; 11: 326–332.
5. Markowitz M, Zolopa A, Squires K, Ruane P, Coakley D, Kearney B, Zhong L, Wulfsohn M, Miller MD, Lee WA. Phase I/II study of the pharmacokinetics, safety and antiretroviral activity of tenofovir alafenamide, a new prodrug of the HIV reverse transcriptase inhibitor tenofovir, in HIV-infected adults. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69: 1362–1369.

6. Gallant JE, Daar ES, Raffi F, Brinson C, Ruane P, DeJesus E, Johnson M, Clumeck N, Osiyemi O, Ward D, Morales-Ramirez J, Yan M, Abram ME, Plummer A, Cheng AK, Rhee MS. Efficacy and safety of tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate given as fixed-dose combinations containing emtricitabine as backbones for treatment of HIV-1 infection in virologically suppressed adults: a randomised, double-blind, active- controlled phase 3 trial. *Lancet HIV* 2016; 3: e158–e165.

7. Mills A, Arribas JR, Andrade-Villanueva J, DiPerri G, Lunzen JV, Koenig E, Elion R, Cavassini M, Madruga JV, Brunetta J, Shamblaw D, DeJesus E, Orkin C, Wohl DA, Brar I, Stephens JL, Girard P, Huhn G, Plummer A, Liu Y, Cheng AK, McCallister S, GS-US-292-0109 team. Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in antiretroviral regimens for virologically suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, active-controlled, multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Infect Dis* 2016; 16: 43–52.

8. Post FA, Tebas P, Clarke A, Cotte L, Short WR, Abram ME, Jiang S, Cheng A, Das M, Fordyce MW. Brief Report: Switching to Tenofovir Alafenamide, Coformulated With Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine, in HIV-Infected

Adults With Renal Impairment: 96-Week Results From a Single-Arm, Multicenter, Open-Label Phase 3 Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2017; 74: 180–184.

9. Maggiolo F, Rizzardini G, Raffi F, Pulido F, Mateo-Garcia MG, Molina J, Ong E, Shao Y, Piontkowsky D, Das M, McNicholl I, Haubrich R. Bone mineral density in virologically suppressed people aged 60 years or older with HIV-1 switching from a regimen containing tenofovir disoproxil fumarate to an elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide single-tablet regimen: a multicentre, open-label, phase 3b, randomised trial. *Lancet HIV* 2019; 6: e655–e666.

10. Venter WDF, Moorhouse M, Sokhela S, Fairlie L, Mashabane N, Masenya M, Serenata C, Akpomiemie G, Qavi A, Chandiwana N, Norris S, Chersich M, Clayden P, Abrams E, Arulappan N, Vos A, McCann K, Simmons B, Hill A. Dolutegravir plus two different prodrugs of tenofovir to treat HIV. *N Engl J Med* 2019; 381: 803–815.

11. Surial B, Ledergerber B, Calmy A, Cavassini M, Günthard HF, Kovari H, Stöckle M, Bernasconi E, Schmid P, Fux CA, Furrer H, Rauch A, Wandeler G, Swiss HIV Cohort Study. Changes in renal function after switching from TDF to

TAF in HIV-infected individuals: a prospective cohort study. *J Infect Dis* 2020; 222: 637–645.

12. Schwarze-Zander C, Piduhn H, Boesecke C, Schlabe S, Stoffel-Wagner B, Wasmuth JC, Strassburg CP, Rockstroh JK. Switching tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in a real life setting: what are the implications? *HIV Med* 2020; 21: 378–385.

13. Gupta SK, Post FA, Arribas JR, Eron Jr JJ, Wohl DA, Clarke AE, Sax PE, Stellbrink H, Esser S, Pozniak AL, Podzamczek D, Waters L, Orkin C, Rockstroh JK, Mudrikova T, Negredo E, Elion RA, Guo S, Zhong L, Carter C, Martin H, Brainard D, SenGupta D, Das M. Renal safety of tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate: a pooled analysis of 26 clinical trials. *AIDS* 2019; 33: 1455–1465.

14. Kim Y, Oka S, Chetchotisakd P, Clarke A, Supparatpinyo K, Avihingsanon A, Ratanasuwan W, Kiertiburanakul S, Ruxrungtham K, Yang S, Guo S, Liu Y, Das M, Tran D, McColl D, Corales R, Nguyen C, Piontkowsky D. Efficacy and safety of elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide in Asian participants with human immunodeficiency virus 1 infection: A sub-analysis of phase 3 clinical trials. *HIV Res Clin Pract* 2019; 3: 73–81.

15. Yuh B, Tate J, Butt AA, Crothers K, Freiberg M, Leaf D, Logeais M, Rimland D, Rodriguez-Barradas MC, Ruser C, Justice AC. Weight change after antiretroviral therapy and mortality. *Clin Infect Dis* 2015; 60: 1852–1859.
16. Achhra AC, Mocroft A, Reiss P, Sabin C, Ryom L, Wit S, Smith CJ, Monforte A, Phillips A, Weber R, Lundgren J, Law MG, D:A:D Study Group. Short-term weight gain after antiretroviral therapy initiation and subsequent risk of cardiovascular disease and diabetes: the D: A: D study. *HIV Med* 2016; 17: 255–268.
17. Sax PE, Erlandson KM, Lake JE, Mccomsey GA, Orkin C, Esser S, Brown TT, Rockstroh JK, Wei X, Carter CC, Zhong L, Brainard DM, Melbourne K, Das M, Stellbrink H, Post FA, Waters L, Koethe JR. Weight gain following initiation of antiretroviral therapy: risk factors in randomized comparative clinical trials. *Clin Infect Dis* 2020; 71: 1379– 1389.
18. Gomez M, Seybold U, Roeder J, Harter G, Bogner JR. A retrospective analysis of weight changes in HIV-positive patients switching from a tenofovir disoproxil fumarate

(TDF)- to a tenofovir alafenamide fumarate (TAF)-containing treatment regimen in one German university hospital in 2015–2017. *Infection* 2019; 47: 95–102.

19. Kuo PH, Sun HY, Chuang YC, Wu PY, Liu WC, Hung CC. Weight gain and dyslipidemia among virally suppressed HIV- positive patients switching to co-formulated elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide. *Int J Infect Dis* 2020; 92: 71–77.

20. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Available at http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_843.pdf (accessed on December 16, 2021).

21. Matsuo S, Imai E, Horio M, Yasuda Y, Tomita K, Nitta K, Yamagata K, Tomino Y, Yokoyama H, Hishida A, Collaborators developing the Japanese equation for estimated GFR. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis* 2009; 53: 982–992.

22. Brown TT, Qaqish RB. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review. *AIDS* 2006; 20: 2165–2174.

23. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Mabuchi A, En-Yo Y, Yoshida M, Saika A, Yoshida H, Suzuki T, Yamamoto S, Ishibashi H, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T. Prevalence of knee osteoarthritis, lumbar spondylosis, and osteoporosis in Japanese men and women: the research on osteoarthritis/osteoporosis against disability study. *J Bone Miner Metab* 2009; 27: 620–628.
24. Milinkovic A, Berger F, Arenas-Pinto A, Mauss S. Reversible effect on lipids by switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide and back. *AIDS* 2019; 33: 2387–2391.
25. Kauppinen KJ, Kivela P, Sutinen J. Switching from Tenofovir Disoproxil Fumarate to Tenofovir Alafenamide Significantly Worsens the Lipid Profile in a Real-World Setting. *AIDS Patient Care STDS* 2019; 33: 500–506.
26. Lacey A, Savinelli S, Barco EA, Macken A, Cotter AG, Sheehan G, Lambert JS, Muldoon E, Feeney E, Mallon PW, Tinago W, UCD ID Cohort Study. Investigating the effect of antiretroviral switch to tenofovir alafenamide on lipid profiles in people living with HIV. *AIDS* 2020; 34: 1161– 1170.
27. Tungsiripat M, Kitch D, Glesby MJ, Gupta SK, Mellors JW, Moran L, Jones L, Alston-Smith B, Rooney JF, Aberg JA. A pilot study to determine the impact

on dyslipidemia of adding tenofovir to stable background antiretroviral therapy:

ACTG 5206. *AIDS* 2010; 24: 1781–1784.

28. Schafer JJ, Sassa KN, O'Connor JR, Shimada A, Keith SW, DeSimone JA.

Changes in Body Mass Index and Atherosclerotic Disease Risk Score After

Switching From Tenofovir Disoproxil Fumarate to Tenofovir Alafenamide. *Open*

Forum Infect Dis 2019; 6: ofz414.

29. Taramasso L, Berruti M, Briano F, di Biagio A. The switch from TDF to TAF

determines weight gain in patients on rilpivirine-based regimen. *AIDS* 2020; 34:

877–881.

30. Jordan EL, Janine T. Impact of Integrase inhibitors and tenofovir

alafenamide on weight gain in people with HIV. *Curr Opin HIV AIDS*

2021; 16: 148–151.

31. Rizzardo S, Lanzafame M, Lattuada E, Luise D, Vincenzi M, Tacconelli E,

Vento S. Dolutegravir monotherapy and body weight gain in antiretroviral naïve

patients. *AIDS* 2019; 33: 1673-1674.

32. Bourgi K, Jenkins CA, Rebeiro PF, Palella F, Moore RD, Altoff KN, Gill J,

Rabkin CS, Gange SJ, Horberg MA, Margolick J, Li J, Wong C, Willig A, Lima

VD, Crane H, Thorne J, Silverberg M, Kirk G, Mathews WC, Sterling TR, Lake

J, Koethe JR, North American AIDS Cohort Collaboration on Research and Design (NA-ACCORD). Weight gain among treatment-naive persons with HIV starting integrase inhibitors compared to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors or protease inhibitors in a large observational cohort in the United States and Canada. *J Int AIDS Soc* 2020; 23: e25484.

33. Chan HLY, Fung S, Seto WK, Chuang W, Chen C, Kim HJ, Hui AJ, Janssen HLA, Chowdhury A, Tsang TYO, Mehta R, Gane E, Flaherty JF, Massetto B, Gaggar A, Kitrinis KM, Lin L, Subramanian GM, McHutchison JG, Lim Y, Acharya SK, Agarwal K, GS-US-320-0110 Investigators. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016; 1: 185-195.

34. Buti M, Gane E, Seto WK, Chan HLY, Chuang W, Stepanova T, Hui A, Lim Y, Mehta R, Janssen HLA, Acharya SK, Flaherty JF, Massetto B, Cathcart AL, Kim K, Gaggar A, Subramanian GM, McHutchison JG, Pan CQ, Brunetto M, Izumi N, Marcellin P, GS-US-320-0108 Investigators. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of patients with HBeAg-

negative chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016; 1: 196-206.

35. Byun KS, Choi J, Kim J, Lee YS, Lee HU, Kim YJ, Yoo BC, Kwon SY, Gwak GY, Lim Y. Tenofovir Alafenamide for Drug-Resistant Hepatitis B: A Randomized Trial for Switching From Tenofovir Disoproxil Fumarate. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021; S1542-3565(21)00503-6.

36. Su P, Su W, Hsu Y, Huang S, Yen H. Real-world experience of switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in patients with chronic hepatitis B: a retrospective study. *PeerJ* 2021; 9: e12527.

7. 謝辞

本研究を進めるに当たり、自治医科大学総合診療部門 畠山修司教授より、指導教官として研究の立案からデータ収集、解析、結果の解釈、論文化に到るまで多大なご指導、ご助言を賜り、大変貴重な経験を得ることができました。また、自治医科大学臨床感染症学部門 笹原鉄平先生、東京大学医学部附属病院感染症内科 岡本耕先生、東京都立多摩総合医療センター呼吸器科（現 都立松沢病院内科）阪下健太郎先生にデータ収集および論文化についてご指導とご意見を賜りました。自治医科大学フリーコース・スチューデントドクター（現 京都府立医科大学附属北部医療センター 初期臨床研修医） 奥村尚稔先生にはデータ解析と解釈のご協力をいただきました。自治医科大学情報センター・医学情報学 三重野牧子先生にはデータ解析にあたり、統計学の立場から貴重なご意見を賜りました。また、本研究に参加することを同意して下さった患者様およびそのご家族に厚く御礼申し上げます。最後に、ここに至るまでの間、休日夜間を問わず研究、社会人大学院生としての臨床業務、プライベートが渾然一体となった私を、見守り、支えてくれた妻と娘に、心より感謝します。