

氏名	神田直樹
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第 654 号
学位授与年月日	令和 4 年 3 月 23 日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第 4 条第 2 項該当
学位論文名	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
論文審査委員	(委員長) 教授 牧野 伸子 (委員) 教授 村田 一素 講師 大庭 賢二

論文内容の要旨

1 研究目的

テノホビル アラフェナミド (tenofovir alafenamide: TAF) は、テノホビル ジソプロキシル フマル酸塩 (tenofovir disoproxil fumarate: TDF) と同じテノホビルのプロドラッグで、日本では 2016 年後半に HIV 感染症に対して承認された。TDF に比べ、骨や腎に対する副作用の軽減が期待されるが、特に脂質や体重に与える影響を含め、日本人(アジア人)におけるデータは十分でない。TDF から TAF への変更が、アジア人の HIV 感染者(people with HIV: PWH)に与える影響を明らかにすることを目的とした。

2 研究方法

2017 年から 2019 年に、12 か月以上 TDF で治療を受け、TAF への変更が予定されている 20 歳以上の PWH を対象とした多施設（国内 3 施設）前向き観察研究を行った。TDF から TAF への変更が行われた時を起点に、変更 12 か月前から 12 か月後まで 6 か月ごとに腎・尿細管マーカ、骨密度、脂質マーカ、体重を観察した。変更 12 か月前から変更までを TDF 期、変更から変更 12 か月後を TAF 期とし、TDF 期の変化と TAF 期の変化を比較した。

3 研究成果

118 人が解析対象となり、TDF 期に 0.3%、TAF 期に 2.2%と、TAF 期に有意な骨密度の増加がみられた($P = 0.002$)。糸球体濾過量に変化はなかったが、尿蛋白と尿中 $\beta 2$ ミクログロブリンは有意に減少した。LDL コレステロールおよび中性脂肪の中央値はそれぞれ TDF 期に 5 mg/dL および -4 mg/dL、TAF 期に 16 mg/dL および 28 mg/dL 変化し、いずれも TAF 期に有意に増加した。体重は TDF 期に 0.2 kg、TAF 期に 1.9 kg と、TAF 期に有意に増加した($P < 0.001$)。また、TAF への変更後は、インテグラーゼ阻害薬を併用している患者で特に顕著な体重増加がみられた。

4 考察

TAF への変更 1 年で骨密度は約 2%改善し、海外の先行研究と概ね一致していた。体重と脂質マーカの増加との間に相関はみられなかったことから、体重増加には、脂質代謝の悪化 (TDF の脂

質抑制効果がなくなることによる等)とは別のメカニズムが関与している可能性が考えられた。さらに、TAF とインテグラーゼ阻害薬の相乗的な体重増加作用が示唆された。

5 結論

アジア人 PWH において、TDF から TAF への変更により、骨密度や尿蛋白が改善し、脂質と体重が増加することが観察された。TAF とインテグラーゼ阻害薬は、相加的よりむしろ相乗的に体重増加に作用する可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

本研究は、日本人のヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus: HIV) 感染者を対象に、抗レトロウイルス薬である tenofovir disoproxil fumarate (TDF) と tenofovir alafenamide (TAF) の腎、骨、脂質代謝、および体重に及ぼす影響を TDF から TAF に切り替えることにより解析した前向き観察研究である。TDF が TAF と比較して、腎障害、骨塩量の低下、コレステロール値の上昇、体重増加を引き起こすことを明らかにし、さらに TAF とインテグラーゼの併用は、相乗的に作用する可能性を示唆した。また、これらの結果は、海外の報告と概ね一致していることも示した。

2020 年時点で、世界で 3770 万人が HIV に感染し、毎年 150 万人が新規に診断され、68 万人が後天性免疫不全症候群 (acquired immunodeficiency syndrome: AIDS) で死亡しており、HIV 感染は公衆衛生上重要な感染症である。さらに、HIV 治療において、現時点ではウイルス排除が不可能で、薬物治療に頼らざるを得ず、薬剤の副作用に関する検討は、臨床的にも意義がある。海外では既に多くの報告があるが、日本人に関する報告は少なく、その点に新規性があると考えられる。

審査の結果、以下の指摘事項について、学位論文に適切な修正が加えられた。

- 1 研究目的をより明確に述べ、背景として、HIV の日本における感染状況と特徴について記載する
- 2 結果の標準偏差が大きく、個人差が大きいと考えられる理由
- 3 TDF であっても全くパラメータが変動しない症例も多くあることについて
- 4 アジアおよび日本人のデータと海外のデータの比較
- 5 TAF の体重増加作用、脂質異常の臨床的意義
- 6 年齢差が原因としている骨密度低下の頻度が低かった理由
- 7 体重増加が TAF と INSTI との相乗効果によると述べているものの、相加効果とも感じさせるデータであることについて
- 8 人種間比較について、データから自身が考える現時点での結論を述べる
- 9 研究の限界を記載することは良いが、本研究の成し得た重要性・将来への展望などを記述する

申請者は一般診療を継続しながら大学院生として研究を続け、中間審査から学位審査までの間に、研究者としての成長が認められた。学位審査での発表は理解しやすく、各委員からの質問にも真摯に、的確に回答していた。本学位論文以外にも、自身で計画し、倫理申請を行っている研

究が進行しており、研究者としての素養があり、将来的な飛躍が期待される。

以上から、本論文は本学学位論文としてふさわしいものと委員全員一致で判断した。

最終試験の結果の要旨

HIV 感染は公衆衛生上重要な感染症である。さらに、HIV 治療において、現時点ではウイルス排除が不可能で、薬物治療に頼らざるを得ず、薬剤の副作用に関する検討は、臨床的にも意義がある。

本研究では、抗レトロウイルス薬である tenofovir disoproxil fumarate (TDF) と tenofovir alafenamide (TAF) の腎、骨、脂質代謝、および体重に及ぼす影響を TDF から TAF に切り替えることにより解析する前向き観察研究を行った。海外では既に多くの報告があるが、日本人に関する報告は少なく、その点に新規性があると考え、日本人のヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus: HIV) 感染者を対象とした。

TDF が TAF と比較して、腎障害、骨塩量の低下、コレステロール値の上昇、体重増加を引き起こすことを明らかにし、さらに TAF とインテグラーゼの併用は、相乗的に作用する可能性を示唆した。また、これらの結果は、海外の報告と概ね一致していることも示した。また、研究限界を理解しながらも、今後の展望について示すことができた。

審査委員からは、以下に示すような質問が出たが、いずれの質問にも真摯に、的確に応答し、中間審査から学位審査までの間に、研究者としての成長が認められた。応答結果につき、実際に修正論文に加えていただくようにした。

- ・ HIV の日本における感染状況と特徴
- ・ 結果の標準偏差が大きい理由
- ・ TDF であっても全くパラメータが変動しない症例について
- ・ TAF の体重増加作用、脂質異常の臨床的意義
- ・ 骨密度低下の頻度が低かった理由
- ・ TAF と INSTI との相乗効果について
- ・ BMI の変化を%で比較している理由
- ・ TDF 投与中に腎障害が顕在化した患者について
- ・ 人種間比較について
- ・ 本研究の成し得た重要性・将来への展望について
- ・ 中間審査から学位審査までの間の本研究以外の取り組みについて

以上より、学位にふさわしい学識と素養を有していると委員全員一致で判断した。