

## 結石分析にて診断されたアタザナビル尿路結石の1例

野間 康央\*, 多武保光宏, 北村 盾二

桶川 隆嗣, 奴田原紀久雄

杏林大学医学部泌尿器科学教室

## A CASE OF ATAZANAVIR UROLITHIASIS DIAGNOSED BY STONE ANALYSIS

Yasuhiro NOMA, Mitsuhiro TAMBO, Junji KITAMURA,

Takatsugu OKEGAWA and Kikuo NUTAHARA

*The Department of Urology, Kyorin University School of Medicine*

A 70-year-old man was referred to our hospital for right back pain. His past history included human immunodeficiency virus infection, which had been treated with atazanavir for 7 years. Abdominal and pelvic computed tomographic scan showed right hydronephrosis due to a strongly suspected right ureteral radiolucent stone. He underwent indwelling of a right ureteral stent because of obstructive pyelonephritis due to the ureteral stone. After improvement of the pyelonephritis, he underwent transurethral ureterolithotripsy for the right ureteral stone. Stone analysis showed the atazanavir stone. He has been followed up for 8 months without evidence of recurrence. Herein, we report this rare case of an atazanavir stone in Japan, which was confirmed by calculus analysis, and present a review of the literature.

(Hinyokika Kiyo 62 : 29-32, 2016)

**Key words :** Atazanavir, Urolithiasis, HIV, Stone analysis

## 緒 言

HIV-1 感染患者に対する標準治療は、プロテアーゼ阻害薬や核酸逆転酵素阻害薬などの抗 HIV 薬を 3～4 剤組み合わせ合わせて併用する抗レトロウイルス療法 (antiretroviral therapy; ART) となっている。アタザナビルはプロテアーゼ阻害薬の 1 つで、高脂血症や消化器症状などの副作用が少なく利便性が高いことから、初回治療に組み合わせる治療薬の第 1 選択薬として用いられてきた<sup>1)</sup>。しかし、近年アタザナビルの副作用として高ビリルビン血症や尿路結石、腎機能障害などが指摘され<sup>2)</sup>、最近本邦においても吉岡らによりアタザナビル内服患者の尿路結石症について報告されている<sup>3)</sup>。しかし、本邦において実際に結石成分分析によりアタザナビル結石と診断した症例は少ない<sup>4,5)</sup>。今回結石成分分析で確認できたアタザナビル結石の症例を経験したので、若干の文献的考察を加え報告する。

## 症 例

患 者 : 70歳, 男性

主 訴 : 右背部痛

家族歴 : 特記すべき事項なし

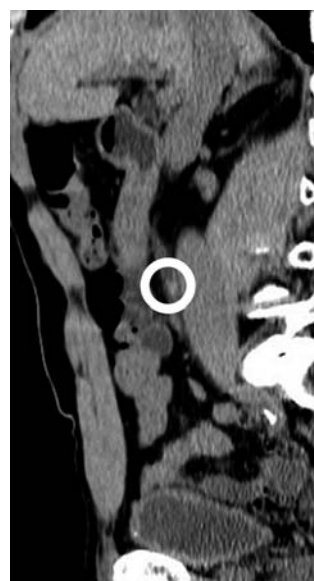
既往歴 : 60歳代より HIV 感染症を認め、7 年前より ART を受けている。

内服薬 : アタザナビル 300 mg/日, リトナビル 100

mg/日, ラミブジン 150 mg/日, テノホビル 300 mg/日

現病歴 : 2014年7月中旬に右背部痛を主訴に近医受診し、腹部骨盤部 CT で右水腎症と尿管閉塞部位である第4腰椎レベルの右上部尿管に非常に淡い結石を疑う陰影を認めた (Fig. 1)。近医を受診して10日後に当院に紹介受診となった。

現 症 : 身長 170cm, 体重 66kg, 血圧 120/70



**Fig. 1.** Plain abdominal-pelvic CT (sagittal view) at the time of renal colic showing relatively radiolucent stone in the right upper ureter.

\* 現 : 順天堂大学医学部泌尿器科学教室

mmHg, 体温 36.0°C, 脈拍64/分整. 胸部所見で特に異常なし. 腹部所見で右肋骨脊柱角に強い自発痛と叩打痛を認めた.

検査所見: 血液生化学所見では WBC 5,300/ $\mu$ l, CRP 0.6 mg/dl, Cr 1.12mg/dl, 軽度の炎症反応と腎機能障害を認めたが, 肝機能や電解質に異常所見は認めなかった. 尿所見では pH 5.5, 蛋白と糖はともに陰性であった. 尿沈渣で RBC 20~29/HPF, WBC 10~19/HPF を認めた. 尿培養検査は陰性であった.

画像所見: KUB では明らかな結石像を認めなかった. 当院受診日に行われた腹部骨盤部 CT 検査で右水腎症の閉塞部位は右中部尿管に下降しており, 閉塞部位には非常に淡い結石を疑う陰影 (CT 値 50 HU) を認めた (Fig. 2A, B). CT 上明らかな腎結石は認めなかったが, 膀胱結石 (14×11 mm) を認めた.

受診後経過: 受診日翌日に 39°C 台の発熱と炎症反応の上昇 (WBC 10,500/ $\mu$ l, CRP 2.4 mg/dl), 腎機能障害の悪化 (Cr 1.84 mg/dl) を認めた. CT でははっきりと結石を診断できなかったが, 結石が疑われる陰影が10日間という短期間で移動しアタザナビルを内服していることから, レントゲン陰性の尿管結石による閉塞性腎盂腎炎と診断し, 同日に右尿管ステント留置術を行った. 抗生剤投与5日後に腎盂腎炎が改善し,

2014年9月上旬に経尿道的尿管碎石術を施行した.

手術所見: まず膀胱鏡を挿入し膀胱結石を同定し, 留置していた尿管ステントにガイドワイヤーを挿入した. 尿管アクセスシース (Boston scientific 社製 12 Fr Navigator<sup>TM</sup>) を右下部尿管に挿入し, 軟性尿管鏡 (Olympus 社製 URF-V<sup>®</sup>) で右尿管から腎盂にかけて観察した. 右中部尿管と腎盂内に黄色調の結石を認めた. 結石はそれぞれ小さいもの (3~4 mm) で碎石を要せず, バスケット鉗子 (Boston scientific 社製 1.3 Fr



Fig. 3. Ureteroscopic finding showing yellowish stone grasped by stone retrieval baskets.

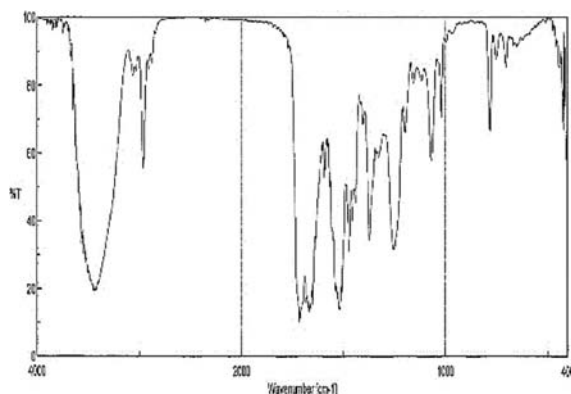


A

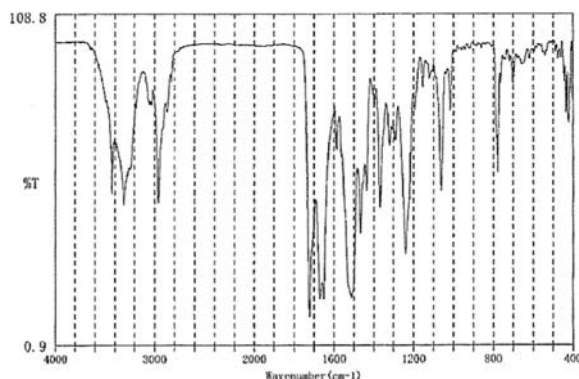


B

Fig. 2. Plain abdominal-pelvic CT 10 days after the colic. A: Right hydronephrosis. B: Relatively radiolucent stone in the right mid ureter.



A



B

Fig. 4. Infrared spectroscopic analysis. A: Standard for atazanavir. B: Right renal and ureteral stones.

OptiFlex<sup>TM</sup>)で抽石を行ったが、結石はかなり脆弱なものでバスケット鉗子により強く把持すると壊れてしまうものであった (Fig. 3)。最後に膀胱碎石術も行い、すべての結石を抽石し、右尿管ステントを留置し手術終了とした。手術時間が2時間11分、出血量は少量であった。術中の尿管鏡所見でCTでは同定できなかった腎結石を確認したため詳細に腎盂腎杯内を観察したことから、膀胱碎石術も同時に行ったために、通常よりも長い手術時間となった。

結石所見: 結石の肉眼所見は黄色調を呈し、結石の成分分析結果はアタザナビル自体を分析した赤外吸収スペクトルパターン (株式会社エスアールエル、東京) と類似した波形を示したため (Fig. 4A, B)、アタザナビル結石と診断した。尚、膀胱結石の成分分析の結果は尿酸結石であった。

術後経過: 術後は良好に経過し、術後3日目に尿管ステントを抜去し、術後4日目に退院とした。術後3カ月目に施行した腹部骨盤部CT検査で右水腎症は改善し、術後8カ月目である現在まで再発を認めていない。また、ARTに関してはプロテアーゼ阻害薬であるアタザナビルからインテグラーゼ阻害薬であるラルテグラビルに変更し、現在もARTを継続中である。

## 考 察

近年 HIV 治療薬としてプロテアーゼ阻害薬が登場し、プロテアーゼ阻害薬と核酸系逆転酵素阻害薬や非核酸系逆転酵素阻害薬、インテグラーゼ阻害薬、侵入阻害薬の抗ウイルス薬を組み合わせた ART が行われてから、HIV 患者の予後が劇的に改善している<sup>6)</sup>。

プロテアーゼ阻害薬として初期に登場したインジナビルは国内臨床試験で尿路結石症が26.8%に報告され<sup>7)</sup>、長期服用試験では40%近くに腎結石症がみられるとの報告がある<sup>8)</sup>。結石の発生機序としては、インジナビルの81%が肝臓で代謝されるが、19%は代謝されずに尿に排泄されるため、半減期は1.8時間と長くもないものの、長期間尿中に排泄されることでインジナビル結石を形成するものと考えられている<sup>9)</sup>。

2004年に開発されたプロテアーゼ阻害薬の1つであるアタザナビルは他のプロテアーゼ阻害薬よりも高脂血症や消化器症状の副作用が少ないという利点があり、当初は尿路結石の報告例がなかったため ART の初回治療薬として頻用されるようになった<sup>10)</sup>。しかし、2006年以降アタザナビルによる尿路結石の報告が散見されるようになり<sup>11,12)</sup>、Hamada らはインジナビルを除くアタザナビル以外のプロテアーゼ阻害薬の結石年間発症率は0.22%であったのに対し、アタザナビルの結石年間発症率が2.37%と約10倍高かったことを報告し、さらにアタザナビルの中止により結石の再発率が減少したことも報告している<sup>2)</sup>。アタザナ

ビル結石形成の機序についてはまだはっきりとわかっていないが、アタザナビルの未代謝物質の尿中排泄率 (7%) が他のプロテアーゼ阻害薬 (3%以下) と比べて高いことやアタザナビルは pH 1.9 で最も溶解しやすいとされていることから尿 pH も影響していると考えられている<sup>4)</sup>。Couzigou らがまとめた11例のアタザナビル結石症例の尿 pH は平均 6.75 と報告されているが<sup>10)</sup>、本症例の尿 pH は 5.5 と酸性尿であった。尿の酸性化は膀胱に認めた尿酸結石の形成に影響していることが考えられ、尿酸結石の再発予防として尿のアルカリ化があるが、アタザナビルの薬物動態から考えるとむしろ尿の酸性化が再発予防につながる可能性が指摘されているため<sup>4)</sup>、アタザナビル内服患者における尿のアルカリ化は慎重に検討する必要があると考えられる。なお、本症例に関してはまずはアタザナビルを中止しラルテグラビルに変更して、尿 pH などに注意しながら経過観察中である。

アタザナビル結石は完全なレントゲン透過性であることから、純粋なアタザナビル結石の場合は CT でも同定困難といわれている<sup>13)</sup>。ただし、リン酸カルシウムやシュウ酸カルシウムが混在しているアタザナビル結石は CT で同定可能な場合もある<sup>11)</sup>。最近、吉岡らはアタザナビル内服患者に発生した尿路結石症21例について報告し、CT 検査を行った9例のうち1例 (11%) のみに結石が指摘できたことを報告している。ほとんどの症例が自然軽快したため、結石成分が分析できたのは3例のみでシュウ酸カルシウム結石、タンパク結石、不明であったことから<sup>3)</sup>、CT で同定できた結石はカルシウム含有結石であった可能性も考えられる。最終的なアタザナビル結石の診断には赤外吸収スペクトル法による成分分析が必要とされ<sup>4)</sup>、諸外国においては結石成分分析で診断している報告がみられる<sup>11,12)</sup>。本邦においては諸外国より HIV 患者がまだ少ないせいか、アタザナビル結石のほとんどが自然軽快するため、本症例のように実際に結石分析で診断できた症例は少ない<sup>4,5)</sup>。純粋なアタザナビル結石においては CT でも同定するのは困難であるため、超音波や CT などで水腎症など結石の二次的変化を評価し、アタザナビルの内服歴 (平均2年<sup>4)</sup>) があることと、完全なレントゲン陰性結石であることがアタザナビル結石を強く疑う所見となる<sup>3)</sup>。完全なレントゲン陰性結石であれば造影 CT などによる尿管腫瘍の鑑別も必要となるが、本症例では尿管の閉塞部位が短期間で上部尿管から中部尿管まで移動し、閉塞部位にレントゲン陰性結石が疑われる所見を認めていたことから尿管結石と診断し、造影 CT などによる評価は行わなかった。

HIV 感染者は約17%に尿路感染を認め、CD4 陽性リンパ球細胞 (CD4 細胞) 数が 500/ $\mu$ l 以下になると

尿路感染のリスクが高まることがいわれている<sup>14)</sup>。CD4 細胞数は免疫力の指標で、通常抗 HIV 治療により HIV の増殖を抑えるとともに CD4 細胞数も増加するが、CD4 細胞数が 200/ $\mu$ l 未満になると細胞性免疫不全の状態となる<sup>1)</sup>。本症例での腎盂腎炎発症前の CD4 細胞数は 321/ $\mu$ l であり、幸いに尿管ステント留置と抗生剤投与により閉塞性腎盂腎炎は軽快したが、CD4 細胞数の低下を伴っている場合には感染の重症化も危惧され、HIV 感染者の尿路管理においては尿路閉塞や尿路感染の有無に加えて CD4 細胞数にも注意を払うべきと考えられる。

## 結 語

今回、結石成分分析で確認できたアタザナビル尿路結石の 1 例を経験した。

## 文 献

- 1) 抗 HIV 治療ガイドライン (2014年 3 月), HIV 感染症およびその合併症の課題を克服する研究班, <http://www.haart-support.jp/guideline.htm>.
- 2) Hamada Y, Nishijima T, Oka S, et al.: High incidence of renal stones among HIV-infected patients on ritonavir-boosted atazanavir than in those receiving other protease inhibitor-containing antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* **55**: 1262-1269, 2012
- 3) 吉岡 巖, 金宮健翁, 岡 聖次, ほか: 抗 HIV 薬 Atazanavir 内服患者に発生した尿路結石症の検討. *泌尿器外科* **27**: 1823-1827, 2014
- 4) Hara M, Suganuma A, Ando M, et al.: Atazanavir nephrotoxicity. *Clin Kidney J* **8**: 137-142, 2015
- 5) 守山洋司, 菊地美奈, 土屋朋大, ほか: HIV 陽性患者における両側尿管結石嵌頓による急性腎不全の 1 例. *泌尿紀要* **55**: 117, 2009
- 6) 照屋勝治: HIV 治療の最前線. *日内会誌* **102**: 3244-3252, 2013
- 7) 日本尿路結石症学会編: 尿路結石症のすべて. p 145, 医学書院, 東京, 2008
- 8) Saltel E, Angel JB, Mahoney JE, et al.: Increased prevalence and analysis of risk factors for indinavir nephrolithiasis. *J Urol* **164**: 1895-1897, 2000
- 9) Kohan AD, Armenakas NA and Fracchia JA: Indinavir urolithiasis: an emerging cause of renal colic in patients with human immunodeficiency virus. *J Urol* **161**: 1765-1768, 1999
- 10) Couzigou C, Daudon M, Vittecoq D, et al.: Urolithiasis in HIV-positive patients treated with atazanavir. *Clin Infect Dis* **45**: 105-108, 2007
- 11) Chang HR and Pella PM: Atazanavir urolithiasis. *N Engl J Med* **355**: 2158-2159, 2006
- 12) Anderson PL, Kiser JJ, Bushman LR, et al.: Atazanavir-containing renal calculi in an HIV-infected patient. *AIDS* **11**: 1060-1062, 2007
- 13) Couzigou C, Daudon M, Vittecoq D, et al.: Urolithiasis in HIV-positive patients treated with atazanavir. *Clin Infect Dis* **45**: 105-108, 2007
- 14) Lebovitch S and Mydlo JH: HIV-AIDS-Urologic considerations. *Urol Clin N Am* **35**: 59-68, 2008

(Received on May 19, 2015)  
(Accepted on September 11, 2015)