

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）

- 平成 25 年度 総括研究報告書 -

わが国の HIV 感染者における慢性腎臓病の有病率と予後に関する研究

研究代表者 柳澤 如樹 東京都立駒込病院感染症科 医員
研究分担者 村松 崇 東京医科大学病院臨床検査医学科 助教
山元 泰之 東京医科大学病院臨床検査医学科 准教授
味澤 篤 東京都立駒込病院感染症科 部長
安藤 稔 東京都立駒込病院腎臓内科 部長
新田 孝作 東京女子医科大学腎臓内科 主任教授

研究要旨：抗HIV療法によってHIV感染者の生命予後は改善したが、それに伴い慢性腎臓病（chronic kidney disease：CKD）の有病率が増加している。欧米諸国と異なり、本邦ではHIV感染者のCKDに関する臨床研究は少なく、その有病率や関連因子については不明な点が多い。本研究の目的は、HIV感染者におけるCKD有病率を、複数のHIV診療施設のデータを用いて調査すること、維持透析患者におけるHIV陽性者数の把握と臨床病像を把握すること、HIV感染者のCKDが予後に与える影響を検討することである。今年度は、HIV感染者2135例を対象とした多施設調査で、わが国のHIV感染者におけるCKDの現状を明らかにすることができた。従来のCKDステージ分類ではなく、CGA分類を適応することで、真にハイリスクと考えられるHIV-CKD患者を絞り込める可能性があることを示した。全国の維持透析施設を対象としたアンケート調査により、HIV陽性透析者の受け入れに関する地域差について把握することができた。診療録を用いた後方視的検討で、HIV陽性維持透析患者の臨床病像を明らかにすることができた。

A) 研究目的

抗 HIV 薬による多剤併用療法（antiretroviral therapy；ART）が HIV 感染者の長期生存を可能にしたことにより、日常診療では感染症のコントロールだけでなく、慢性期合併症にも注意が必要である。中でも慢性腎臓病（chronic kidney disease；CKD）は見落とされやすい合併症であるが、高血圧、貧血、脳心血管障害（cardiovascular disease；

CVD）などの発症と生命予後に密接な関連をもつことが次々に明らかにされた。HIV 感染者の CKD 発症には、患者の高齢化や高血圧、脂質異常症、糖尿病の合併、また代表的 ART 薬であるテノホビル（tenofovir disoproxil fumarate；TDF）の腎毒性などが複合的に関わっていることから、今後本邦における HIV 感染者の CKD 有病率は、欧米諸国と同様に増加することが十分予想される。従って、HIV 感染者の CKD 研究の必要性と重要性は

きわめて高いと考えられる。しかし、本邦における HIV 感染者の CKD に関するデータは乏しく、その有病率と臨床病像の特徴、予後との関連について十分に研究されていない。また、本邦では HIV 陽性透析患者が、必ずしも一般透析クリニックで抵抗なく受け入れられているわけではない。今後この点が社会問題化する可能性がある。そこで、2010 年 11 月に日本透析医会・日本透析医学会が「HIV 感染患者透析医療ガイドライン」を上梓した経緯がある。

上記の点を鑑み、本研究の目的を以下の 3 点とした。

1. **HIV 感染者における CKD 有病率を、複数の HIV 診療施設のデータを用いて調査する。**
(柳澤、村松、山元、安藤、味澤)
2. **維持透析患者における HIV 陽性者数の把握と臨床病像を把握する。**
(柳澤、安藤、新田)
3. **HIV 感染者の CKD およびその関連因子が予後に与える影響を検討する。**
(柳澤、安藤、味澤)

B) 研究方法

1「HIV 感染者における CKD の有病率」

本邦における HIV 感染者の CKD 有病率を算出するために、複数の医療機関からデータを収集した。採血で血清クレアチニン濃度を測定し、検尿で蛋白尿の有無やアルブミン尿の排出量を検査した。推定糸球体濾過値 (estimated

glomerular filtration rate ; eGFR) は、日本腎臓学会が作成した推算式を用いた。CKD 有病率は従来のステージ分類に加えて、2012 年に本邦で新たに発表された CGA 分類を用いて検証した。

2.「HIV 陽性透析患者の実態および臨床病像」

HIV 陽性透析患者の実態を調査するため、全国の一般透析クリニックに対してアンケート調査を実施した。調査にあたっては、日本透析学会に協力を依頼し、全国の透析施設の名簿を用いて、調査用紙を郵送した。また、HIV 陽性維持透析患者の臨床病像を把握するために、東京都立駒込病院の診療録を用いて後方視的に調査した。

3.「HIV 感染者の CKD およびその関連因子が予後に与える影響について」

CKD のステージ分類と CGA 分類を用いて、それぞれの群に属する患者の複合アウトカム (総原因死亡、腎機能低下、CVD 合併など) を前向きに統計解析した。

(倫理面への配慮)

倫理性の確保の面から、患者からの血液データの採取、採尿に当たっては研究の方法・意義を十分に説明後、患者情報保護を遵守し、同意を得た。本研究における個人識別情報は当施設において厳重に管理した。他施設からの情報提供は、患者氏名、カルテ番号、生年月日等は伏せ、連結可能匿名化を行った。また、成果の発表に際し

ても個人が特定されるような情報は一切公表しないなど細心の配慮を行った。本研究に先だって、東京都立駒込病院および当該施設（東京医科大学病院、東京大学医科学研究所附属病院、順天堂大学医学部附属順天堂医院、東京女子医科大学病院）において、倫理委員会の承認を受けた。

C) 研究結果

1. HIV 感染者における CKD 有病率

1-1. CGA 分類を用いた多施設共同調査

2012 年 4 月から 2013 年 3 月の期間中に、東京都内の 5 施設（東京都立駒込病院、東京医科大学病院、東京大学医科学研究所附属病院、順天堂大学医学部附属順天堂医院、東京女子医科大学病院）で、HIV 感染者 2135 例（男性 2008 例、女性 127 例；平均年齢 44.4 ± 11.5 歳）を対象とした CKD 有病率の横断的調査を実施した。本研究では、CKD ステージ 1 - 5 および 3 以上の有病率はそれぞれ 15.8% と 9.6%であった。蛋白尿 ($\geq 1+$) の有病率は 8.9%であった。CGA 分類では緑、黄、橙、赤の各ステージの有病率が、それぞれ 84.2%、12.4%、1.8%、1.6%であった。CGA 分類を用いた場合、従来のステージ分類と比較して、ハイリスク群（CGA 分類、橙 + 赤；ステージ分類、3 以上）の有病率は大幅に減少した（9.6% versus 3.4%）。また CGA 分類では、重症度の増加に伴い、高血圧、糖尿病、C 型肝炎、脂質異常症など、腎臓障害のリスク因子である疾患の合併率が高くなり、

CD4 陽性リンパ球数、ヘモグロビン値、TDF 使用率は減少することが示された。

1-2. CGA 分類におけるアルブミン尿と蛋白尿の比較

CGA 分類では、原疾患が糖尿病の場合にはアルブミン尿を、高血圧、腎炎などその他の疾患は蛋白尿を使用することが推奨されている。近年 HIV 感染者における予後予測の指標として、アルブミン尿の有用性が数多く報告されている。東京都内の 5 施設で、HIV 感染者 1976 例を対象とした調査では、蛋白尿 ($>1+$) およびアルブミン尿 ($\geq 30\text{mg/gCr}$) の有病率はそれぞれ 8.9%と 14.5%であった。アルブミン尿を用いた場合、CGA 分類における緑、黄、橙、赤の各ステージにおける有病率は、それぞれ 79.6%、15.1%、3.0%、2.3%であった。一方、蛋白尿を用いた場合、緑、黄、橙、赤の各ステージにおける有病率は、それぞれ 84.2%、12.3%、1.7%、1.8%であった。ハイリスク群（橙 + 赤）の有病率は、アルブミン尿を使用すると上昇することが判明した（5.3% versus 3.5%）。

1-3. CKD の経時的変化

東京医科大学病院に通院する 594 例を対象とした調査では、CKD の有病率が 1 年間で 6.4%から 9.3%に上昇した。新規の CKD 発症例は、非発症例と比較して、高齢で、高血圧や糖尿病を合併する割合が有意に多かった。HIV 感染者の高齢化に伴い、CKD 有病率は急激に増加してい

る現状が明らかとなり、高血圧や糖尿病などの生活習慣病の対策が重要であることが考えられた。

2. HIV 陽性透析患者の実態および臨床病像

2-1. 維持透析施設における HIV 陽性者の受け入れに関する実態調査

アンケート調査で回答が得られた全国1951の透析施設のうち、これまで HIV 陽性維持透析患者を受け入れた経験がある施設は96施設(4.9%)で、その過半数が関東地域に存在していた。これらの施設のうち、75施設(78.1%)は、今後も HIV 陽性透析患者を受け入れると回答した。しかし、これまで HIV 陽性透析患者の受け入れ経験がない1,851施設のうち、55.3%が今後も受け入れることは難しいと回答した。受け入れ難いと回答した理由としては、「実際の HIV 透析対応マニュアルが未整備」が最も高く、「HIV 陽性者への透析手順が特殊だと思ふから」が最も低かった。

2-2. HIV 陽性維持透析患者の臨床病像

2004年4月から2013年3月の期間中に、東京都立駒込病院で慢性血液透析導入に至り、サテライト施設で外来通院治療が可能であった全 HIV 患者9例を対象とし、導入後の臨床経過を調査した。導入後も HIV 感染コントロールは問題なく行われ、5年累積生存率は対照群と有意差はなく、生命予後は良好であった。針刺

し事故、他者への HIV 感染事例はなく、風評などもなかった。合併症として心疾患の発症例が多く認められたが、QOLを保ちながら通常の血液透析患者とほぼ同等な外来通院透析を行っていた。

3. HIV 感染者のCKDおよびその関連因子が予後に与える影響の検討

3-1. CGA 分類を用いた慢性腎臓病と予後の解析

ステージ分類と CGA 分類のいずれが HIV 感染 CKD 患者の予後予測に優れているかを検討するために、HIV 感染者661例を対象に、複合アウトカム(総死亡、心血管障害、腎機能低下)発症の有無を4年間前方視的に調査した。ステージ ≥ 3 およびCGA分類 \geq 橙+赤(高リスク群)はそれ未満の低リスク群と比較して、複合アウトカム発症率は有意に増加した。しかし多変量Cox回帰分析では、「CGA分類の高リスク群であること」のみが、複合アウトカム発症と有意に関連していた。CGA分類は、ステージ分類よりも高い確度で HIV 感染 CKD 患者の予後を予測できる可能性がある。

3-2. 予後予測における血清シスタチンCの有用性

一般的にeGFRは、血清クレアチニン値を基にして計算を行う(eGFR_{cr})。しかし、日本腎臓学会はCKD診療ガイド2012において、日本人に適応可能な血清シスタチンCを用いたeGFRの推算式を提唱

した (eGFR_{cy})。HIV感染者のCKD評価にeGFR_{cy}とeGFR_{cr}のいずれを用いるのが適切か評価するために、「eGFR_{cr} + 蛋白尿によるCGA分類」および「eGFR_{cy} + 蛋白尿によるCGA分類」のアウトカム予測能を比較した。両CGA分類とも、高リスク群 (赤 + 橙) は低リスク群 (緑 + 黄) と比較して、累積複合アウトカム発症率は時間経過とともに有意に増加したが、多変量Cox回帰分析では、eGFR_{cy}での高リスク群のみが、アウトカム発症と有意に関連した。CGAで高リスク群に分類されるHIV患者の予後は不良と思われるが、その際に血清シスタチンCを用いると、その信頼性が高まる可能性があることが示唆された。

3 - 3. HIV 感染者における骨密度低下

CKD は骨折の危険因子であるため、CKD 患者における骨折予防は重要な対策の一つである。東京医科大学病院を入院する 50 歳以上の HIV 感染者 95 例を対象に骨密度の評価について調査し、危険因子について分析した。WHO 基準における骨粗鬆症と骨減少症は、それぞれ 17.9%と 49.5%であった。骨密度低下例 (骨減少症 + 骨粗鬆症) は正常例と比較、有意に BMI が低下していた。また、骨密度低下例では、有意差は認めなかったものの、高血圧、脂質異常症や CKD の合併が多い傾向が認められた。同様に、抗 HIV 薬の内服期間や、TDF 使用期間も長い傾向が認められた。

3 - 4. 骨代謝異常と腎障害の関連

都立駒込病院を受診した40歳以上の男性患者99例を対象に、腎臓障害の重症度をステージ分類とCGA分類の双方を用いて、骨代謝異常との関連を検討した。骨代謝異常 (骨減少症と骨粗鬆症) の割合は、WHO診断基準で約40-50%であった。BMIは骨密度と有意な関連を示した。ステージ分類、CGA分類は共に、骨代謝異常を示す患者の分布と一定の傾向を示さなかった。

D) 考察

本研究では、多施設で本邦の HIV 感染者の CKD 有病率を調査し、全 CKD ステージおよび 3 以上の有病率はそれぞれ 15.8%と 9.6%であることを明らかにした。また、予後や合併症発症に独立した関連を持つと予想される蛋白尿 ($\geq 1+$) とアルブミン尿 (30mg/gCr 以上) の有病率は、それぞれ 8.9%と 14.5%であった。本邦の一般人口 332,174 例 (平均年齢 63.6 歳; CKD ステージ 3 以上、14.5%) を対象とした調査では、蛋白尿の有病率は 5.4%であった。一方、本研究で対象となった HIV 感染者は、平均年齢が若く (44.5 歳)、腎障害を有する割合も低かった (ステージ 3 以上、9.6%) にも関わらず、蛋白尿の有病率が 8.9%と、一般人の報告よりも高いことが特徴的であった。この原因として、HIV 感染者は、同世代の非 HIV 感染者と比較して、糖尿病や高血圧の有病率が高いこと、HIV 感染そのものが蛋白尿発現のリスクであることが考えられた。HIV 感染者では蛋白尿の有病率が高いこ

とに鑑みると、早期に腎臓障害を発見するためには、血清のクレアチンのみで判断するのではなく、蛋白尿の存在を認知することが重要である。

本研究では、CGA 分類を HIV 感染者に適應することで、真にハイリスクと考えられる HIV-CKD 患者を絞り込める可能性があることを示した。また、血清シスタチン C を用いて計算した eGFR 値を用いることで、予後予測の精度を更に高められることが示唆された。シスタチン C は主に腎機能の指標として用いられるが、慢性炎症を反映するバイオマーカーであるという特徴を合わせもつ。慢性炎症はがんや CVD の発生と密接に関連するため、シスタチン C は腎機能の指標以上の臨床的な意味合いをもつ可能性がある。一方、血清シスタチン C は HIV-RNA 量に影響されることが報告されているため、HIV 感染者におけるその有用性については、今後更なる検証が必要である。

本邦では現在、HIV感染の維持透析患者を受け入れる施設が少ないことが問題視されつつある。今回の調査では、HIV陽性透析患者を受け入れたことがある施設は4.9%であった。また、これらのHIV陽性維持透析患者を受け入れた施設には、地域の偏りが顕著であることが明らかとなった。実際に維持透析が必要となった場合、週に複数回通院する必要性が出てくるため、自宅から透析施設へのアクセスが重要となる。また、HIV陽性維持透析患者は、HIV診療拠点病院への通院をそれまで同様に別途継続しなければならない。したがって、HIV陽性患者が維持透析に至った場合、患者住居(職場)およびHIV診療拠点

病院と維持透析施設の地理的利便性などが関係し、受け入れ施設にこうした地域差がでるのかもしれない。

本邦の維持透析施設の9割以上がこれまでHIV感染者を受け入れた経験がなく、うち半数以上が今後もHIV陽性者の受け入れは難しいと回答した。その理由として、「実地的なHIV透析対応マニュアルが未整備」と回答した施設が最も多く、「HIV陽性者への透析手順が特殊だと思うから」が最も低かった。これらの回答より、現場の透析従事者は、HIV感染症という疾患に対する理解はある程度持ちつつも、実際に針刺し事故や血液汚染などの具体的問題が起こった際の対応に戸惑いや不安があるということが伺える。今後、HIV陽性者が円滑に維持透析医療を受けられることができるように、一般透析施設向けのより実践的なマニュアルの作成とともに、受け入れた透析施設へのサポート体制を厚生労働省、透析関連学会およびHIV関連学会が連携して整備して行く必要がある。

E) 結論

本邦のHIV感染者におけるCKD全ステージの有病率は15.8%で、ステージ3以上は9.6%であった。蛋白尿(>1+)およびアルブミン尿(≥30mg/gCr)の有病率はそれぞれ8.9%と14.5%であった。CGA分類では緑、黄、橙、赤の各ステージの有病率が、それぞれ84.2%、12.4%、1.8%、1.6%であった。CGA分類を適用すると、CKDの有病率は低下し、予後不良患者の選択が容易になる可能性が示された。

HIV陽性透析患者の受け入れ経験があ

る施設は4.9%であった。これらのHIV陽性維持透析患者を受け入れた施設には、地域の偏りが顕著であることが明らかとなった。これらの施設の多くが今後もHIV陽性者の受け入れに前向きであった一方で、これまでHIV陽性者を受け入れたことがない施設の半数以上が、今後も受け入れは難しいと回答した。HIV陽性維持透析患者の感染コントロールとQOLは、良好に保たれていた。

F) 健康危険情報

特になし

G) 研究発表

1. 論文発表

1. Yanagisawa, N., Muramatsu, T., Yamamoto, Y., Tsuchiya, K., Nitta, K., Ajisawa, A., Fukutake, K., Ando, M. Classification of human immunodeficiency virus-infected patients with chronic kidney disease using a combination of proteinuria and estimated glomerular filtration rate. Clin Exp Nephrol. 2013 Aug 17.
2. 村松崇、山元泰之 . HIV感染者と骨粗鬆症 . 日本エイズ学会誌2013; 15(2): 71-77.

2. 学会発表

1. Yanagisawa, N., Ando, M., Tsuchiya, K., and Nitta, K. Clinical usefulness of KDIGO 2012 CKD Cla

ssification in an HIV Population: A Multicenter study in Japan. American Society of Nephrology Kidney Week 2013 Annual Meeting. November 7-10, 2013, Atlanta, USA.

2. Yanagisawa, N., Muramatsu, T., Koibuchi, T., Inui, A., Ainoda, Y., Naito, T., Yamamoto, Y., Nitta, K., Ajisawa, A., Fukutake, K., Iwamoto, A., Ando, M. Prevalence of chronic kidney disease among HIV-infected individuals in Japan: a multicenter study based on the 2012 KDIGO classification. The Infectious Diseases Society of America ID Week. October 2-6, 2013, San Francisco, USA.
3. Yanagisawa, N., Ando, M., Ajisawa, A., Tsuchiya, K., and Nitta, K.. Estimated glomerular filtration rate based on serum cystatin C provides prognostic information beyond its role as an index of kidney function. 50th ERA-EDTA Congress. May 24-27, 2013, Istanbul, Turkey.
4. Ando, M., Yanagisawa, N., Ajisawa, A., Tsuchiya, K., and Nitta, K. Validation of risk category system combining albuminuria and estimated glomerular filtration rate in Japanese HIV-infected patients. World Congress of Nephrology. May 31- June 4, 2013, Hong Kong.

5. 柳澤如樹、村松崇、鯉淵智彦、乾啓洋、相野田祐介、内藤俊夫、山元泰之、新田孝作、味澤篤、福武勝幸、岩本愛吉、安藤稔 . 本邦の HIV 感染者における慢性腎臓病の有病率 –新分類を用いた多施設共同調査-. 第 27 回日本エイズ学会学術集会総会、2013、熊本.
 6. 関谷綾子、柳澤如樹、菅沼明彦、今村顕史、片柳直子、坂野康昌、味澤篤、久保田憲 . HIV 男性患者における骨代謝異常と性腺機能低下症の検討. 第 27 回日本エイズ学会学術集会総会、2013、熊本.
 7. 村松崇、山元泰之、一木昭人、近澤悠志、備後真登、塩塚美歌、丹羽一貴、清田育男、四本美保子、大瀧学、尾形享一、萩原剛、鈴木隆史、天野景裕、福武勝幸 . 高齢 HIV 感染者における骨密度の継時的変化. 第 27 回日本エイズ学会学術集会総会、2013、熊本.
 8. 村松崇、山元泰之、一木昭人、近澤悠志、備後真登、塩塚美歌、丹羽一貴、清田育男、四本美保子、大瀧学、尾形享一、萩原剛、鈴木隆史、天野景裕、福武勝幸 . 当科における HIV 感染者の慢性腎臓病の有病率および腎関連検査の経時的変化. 第 27 回日本エイズ学会学術集会総会、2013、熊本.
 9. 柳澤如樹、安藤稔、菅沼明彦、今村顕史、味澤篤 . HIV 感染者における血清シスタチン C に基づく推算糸球体濾過量値の有用性. 第 87 回日本感染症学会学術講演会、2013、横浜.
 10. 村松崇、山元泰之、近澤悠志、備後真登、塩塚美歌、清田育男、四本美保子、大瀧学、尾形享一、萩原剛、鈴木隆史、天野景裕、福武勝幸 . HIV 感染者における骨密度低下の評価. 第 87 回日本感染症学会学術講演会、2013、横浜.
 11. 安藤稔、柳澤如樹、原正樹、味澤篤、土谷健、新田孝作 . HIV 感染者における慢性腎臓病 CGA 分類とその有用性の検証. 第 56 回日本腎臓学会学術集会総会、2013、東京.
 12. 原正樹、柳澤如樹、菅沼明彦、土谷健、新田孝作、安藤稔 . HIV 患者の CKD とアタザナビル間質性腎炎の関連. 第 56 回日本腎臓学会学術集会、2013、東京.
 13. 多賀麻里絵、原正樹、能木場宏彦、森戸卓、原正樹、岩佐悠子、比島恒和、安藤稔 . 結晶成分を含む肉芽腫形成が特徴的な尿細管間質性腎炎を呈した HIV 症例. 第 43 回日本腎臓学会東部学術大会、2013、東京.
 14. 大西舞、能木場宏彦、森戸卓、原正樹、岩佐悠子、比島恒和、安藤稔 . HIV 患者に発症した微小変化群ネフローゼに対し LDL 吸着療法が著効した 1 例. 第 43 回日本腎臓学会東部学術大会、2013、東京.
- H) 知的財産権の出願・登録状況**
- 特許取得
特になし
- 実用新案登録

特になし

その他
特になし