

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）
分担研究報告書

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 -

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。我々は本邦における CKD 有病率を約 15%程度と報告したが、これは単一施設からの報告であるため、わが国の HIV 感染者の CKD 有病率を正確に反映していない可能性があった。そのため、HIV 感染者における CKD の実態を明らかにするためには、より多くの施設を対象とした多施設共同調査が必要であった。2012 年 4 月から 2013 年 3 月の期間中に、5 施設を受診した HIV 感染者 2135 例（男性 2008 例、女性 127 例；平均年齢 44.5 ± 11.5 歳）を対象とした横断的研究を実施した。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を検査した。CKD の有病率の調査には、従来 of ステージ分類に加え、2012 年に本邦で新たに発表された CGA 分類を用いた。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 of 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、テノホビル使用率は減少することが示された。

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
研究協力者：鯉淵 智彦、東京大学医科学研究所附属院感染免疫内科 講師；乾 啓洋、順天堂大学医学部総合診療科 助教；相野田 祐介、東京女子医科大学感染症科 助教

A) 研究目的

HIV 感染者の生命予後は、抗 HIV 薬による多剤併用療法の登場で劇的に改善したが、一方で長期生存者における慢性期の合併症が新たな問題として出現してきた。その中でも、慢性腎臓病（chronic kidney disease: CKD）は、重要な合併症として注目されており、腎臓障害に関連した死亡は増加していると報告されてい

る。一般人口において、CKD は透析治療が必要な末期腎不全 (end-stage renal disease: ESRD) に至るリスクのみならず、心血管障害 (cardiovascular disease: CVD)、貧血、骨代謝異常、がんの関連因子と考えられている。いずれの合併疾患も予後不良であり、今後高齢化が進む HIV 感染者でも大きな問題となることが予想される。

CKD の重症度を評価するため、日本腎臓学会では 2012 年から、原因 (Cause: C)、腎機能 (GFR: G)、蛋白尿 (アルブミン尿: A) を組み合わせた「CGA 分類」を推奨している。本分類は GFR 6 区分×蛋白尿またはアルブミン尿 3 区分の表により CKD の重症度を 4 群に分類するもので、GFR 5 区分のみにより CKD の重症度を分類する従来の「ステージ分類」よりも、イベント発症〔死亡、末期腎不全 (ESRD)、心血管死亡発症など〕のリスク予測能に優れる。しかし、HIV 感染者に CGA 分類を適応した調査報告はない。そこで今回、我々は CGA 分類を用いて HIV 感染者の CKD 重症度分類を行い、従来のステージ分類との比較を行った。

B) 研究方法

2012 年 4 月から 2013 年 3 月までの期間中に、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) に定期通院した HIV 感染者を対象とした横断的解析を行った。

HIV 感染者における CKD 有病率と蛋

白尿の陽性率を調査するために、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を検査した。蛋白尿は 1+以上を陽性とした。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 [eGFR (mL/min/1.73m²) = 194 × Serum creatinine^{-1.094} × Age^{-0.287} × 0.739 (if female)] 。

CGA 分類に従い eGFR を 6 区分〔[G1] 90 以上、[G2] 60~89、[G3a] 45~59、[G3b] 30~44、[G4] 15~29、[G5] 15 未満 (mL/min/1.73m²)〕、蛋白尿を尿試験紙法により 3 区分 ([A1] ±以下、[A2] 1+~2+、[A3] 3+ 以上) に分け、CKD の重症度をイベント発症リスクの観点から、低リスク (緑)、中等度リスク (黄)、高リスク (橙)、最高リスク (赤) の 4 色のヒートマップ上に示した。

CGA 分類における各群間の傾向検定には、Cochrane-Armitage 検定および Jonckheere-Terpstra 検定を用いた。

(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

患者背景を表1に示す。対象患者 2135 例の平均年齢は 44.5 歳で、94.1%が男性であった。高血圧と糖尿病の有病率はそれぞれ 23.5%、7.2%、喫煙率は 33.8%であった。また、B 型肝炎、C 型肝炎の罹患率はそれぞれ 5.3%、5.1%であった。CD4 陽性リンパ球数は $484 \pm 220/\mu\text{L}$ で、84.0%が HIV-RNA 量検出限界以下 (<50 copies/mL)であった。抗 HIV 薬は 90.8%で使用されていた。

本コホートの年齢別分布を図1に示す。年齢別では30歳代(682例、31.9%)と40歳代(708例、33.1%)の患者数が最も多く、合計すると全体の約3分の2を占めていた。一方、50歳代以上患者数は609例(28.5%)であった。

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(表2A)。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(表2B)。CGA 分類を用いた場合、従来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% vs. 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、テノビル使用率は減少することが示された(表3)。

D) 考察

本研究で得られた全CKDの有病率は、これまで諸外国で報告されているものと大差がない。HIV感染者のCKD有病率は、米国で15.5% - 23.7% (AIDS. 2007;21:2101-3, Am J Med Sci. 2008;335:89-94)で、中国で16.8% (Nephrol Dial Transplant. 2007;22:3186-90)と報告されている(図2)。しかしいずれの報告も、本研究を実施した2012年よりも約5年前のものであり、単純に比較することはできない。一般人口では、高齢化とともに、CKDの有病率が高くなることが知られている(BMJ. 2006;333:1047)。加えて、CKDの主なリスク因子である糖尿病や高血圧症などの合併率に関しては、HIV感染者では、10歳年齢が高い非HIV感染者と同等であると報告されている(Clin Infect Dis. 2011;53:1120-6)。これらを勘案すると、今後高齢化が予想されるHIV感染者では、CKDの有病率が一般人口よりも早いスピードで高くなる可能性がある。

CGA分類を適用すると、ステージ分類と比較して、ハイリスク群の有病率は大幅に減少した。一般人口においても、eGFRと蛋白尿を組み合わせた分類を適用すると、ハイリスク患者の有病率は減少することが報告されている(Ann Intern Med. 2011;154:12-21)ただし、CGA分類は、糖尿病や高血圧症が腎臓障害の主因である一般人口を前提として検証されているものである。HIV感染者における腎臓障害

を考える場合、持続するHIV血症や長期間使用する抗HIV薬による腎障害も考慮する必要があるため、新しいCKD分類がHIV感染者に適応可能か否かは今後更なる検討が必要である。

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(Clin Exp Nephrol. 2012;16:244-9)。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(Clin Infect Dis. 2011;53:1120-1126)、HIV感染そのものが蛋白尿発現のリスクであること(AIDS. 2007;21:1003-1009)、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。

米国では、2015年までにはHIV感染者の約半数が50歳以上になると予想されている(N Engl J Med. 2012;366:1270-3)。本コホートでは、50歳以上を占める割合が30%未満であったが、既に70歳以上で定期通院している患者が68例(3.2%)いることは特筆に値する。今後、HIV感染者の年齢構成の推移については十分注意する必要がある。

E) 結論

本邦のHIV感染者のCKD有病率を多施設で調査した。全CKDおよび蛋白尿の有病率はそれぞれ15.8%と9.6%であった。蛋白尿の有病率は8.9%であった。CGA分類を適用すると、ハイリスク患者の有病率は減少した。また、CGA分類では、重症度の増加に伴い、腎臓障害のリスク因子である疾患の合併率が高くなった。

F) 健康危険情報

特になし

G) 研究発表

1. 論文発表

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. 学会発表

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、201

3、熊本.

表1. 患者背景

患者数	2135
年齢, (歳)	44.5 ± 11.5
男性, 人(%)	2008 (94.1)
BMI, kg/m ²	23.2 ± 3.73
高血圧, 人(%)	501 (23.5)
糖尿病, 人(%)	154 (7.2)
現在の喫煙, 人(%)	721 (33.8)
B型肝炎, 人(%)	114 (5.3)
C型肝炎, 人(%)	109 (5.1)
ヘモグロビン, g/dL	14.6 ± 1.44
血清アルブミン, g/dL	4.55 ± 0.31 [†]
総コレステロール, mg/dL	184 ± 36 ^{††}
中性脂肪, mg/dL	183 ± 127 ^{†††}
血清クレアチニン, mg/dL	0.87 ± 0.53
eGFR, mL/min/1.73 m ²	82.1 ± 18.9
蛋白尿 (≥1+), 人(%)	190 (8.9)*
1+	128 (67.4)
2+	40 (21.1)
3+	22 (11.5)*
ART使用患者, 人(%)	1938 (90.8)
TDF使用, 人(%)	1249 (64.4)
ABC使用, 人(%)	573 (29.6)
PI/r使用, 人(%)	1060 (54.7)
CD4陽性リンパ球数, /μL	484 ± 220
HIV-RNA量 < 400 cp/mL, 人(%)	1911 (89.5)
HIV-RNA量 < 50 cp/mL, 人(%)	1794 (84.0)

[†]2106, ^{††}2105, ^{†††}2127例で検査、*透析中の患者8例を含む

表2. HIV感染者におけるCKD分類 (A : ステージ分類、B : CGA分類)

[A]

ステージ	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	人数 (%)
0	-	1797 (84.2)
1	≥ 90	41 (1.9)
2	60 - 89	93 (4.3)
3	30 - 59	185 (8.7)
4	15 - 29	11 (0.5)
5	< 15	8 (0.4)
≤ 2	-	1928 (90.4)
≥ 3	-	204 (9.6)

[B]

GFR grade	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	A1	A2	A3
G1	≥ 90	597 (28.0%)	41 (1.9%)	0 (0.0%)
G2	60 - 89	1200 (56.2%)	89 (4.2%)	4 (0.2%)
G3a	45 - 59	135 (6.3%)	23 (1.1%)	3 (0.1%)
G3b	30 - 44	10 (0.5%)	11 (0.5%)	3 (0.1%)
G4	15 - 29	3 (0.1%)	4 (0.2%)	4 (0.2%)
G5	< 15	0 (0.0%)	0 (0.0%)	8 (0.4%)*

緑:84.2% 黄:12.4% 橙:1.8% 赤:1.6%

表3. 各群におけるリスク因子の比較

リスク因子	緑 (n = 1797)	黄 (n = 265)	橙 (n = 37)	赤 (n = 36)	Trend P
年齢, 歳	43.1 ± 10.6	50.2 ± 13.1	53.3 ± 13.3	58.8 ± 10.5	<.0001
BMI	23.1 ± 3.6	23.6 ± 4.0	24.1 ± 5.0	22.7 ± 5.6	0.0732
高血圧, 人 (%)	348 (19.4)	103 (38.9)	18 (48.6)	32 (88.9)	<.0001
糖尿病, 人 (%)	90 (5.0)	36 (13.6)	12 (32.4)	16 (44.4)	<.0001
B型肝炎, 人 (%)	91 (5.1)	19 (7.1)	2 (5.4)	2 (5.6)	0.3682
C型肝炎, 人 (%)	87 (4.1)	11 (4.2)	5 (13.5)	6 (16.7)	0.0038
ヘモグロビン, g/dL	14.6 ± 1.4	14.5 ± 1.6	13.3 ± 2.0	12.8 ± 1.9	<.0001
総コレステロール, mg/dL	183 ± 36	188 ± 38	198 ± 40	204 ± 45	<.0001
中性脂肪, mg/dL	177 ± 120	200 ± 142	232 ± 130	282 ± 238	<.0001
CD4 陽性リンパ球, /μL	494 ± 223	450 ± 201	400 ± 181	367 ± 167	<.0001
HIV-RNA量<50cp, 人 (%)	1503 (83.6)	227 (85.7)	30 (81.1)	34 (94.4)	0.1495
現在のTDF使用	1122 (62.4)	120 (45.3)	6 (16.2)	1 (2.8)	<.0001
現在にABC使用	409 (22.8)	116 (43.8)	21 (56.8)	27 (75.0)	<.0001

図1. HIV感染者の年齢分布 (n = 2135)

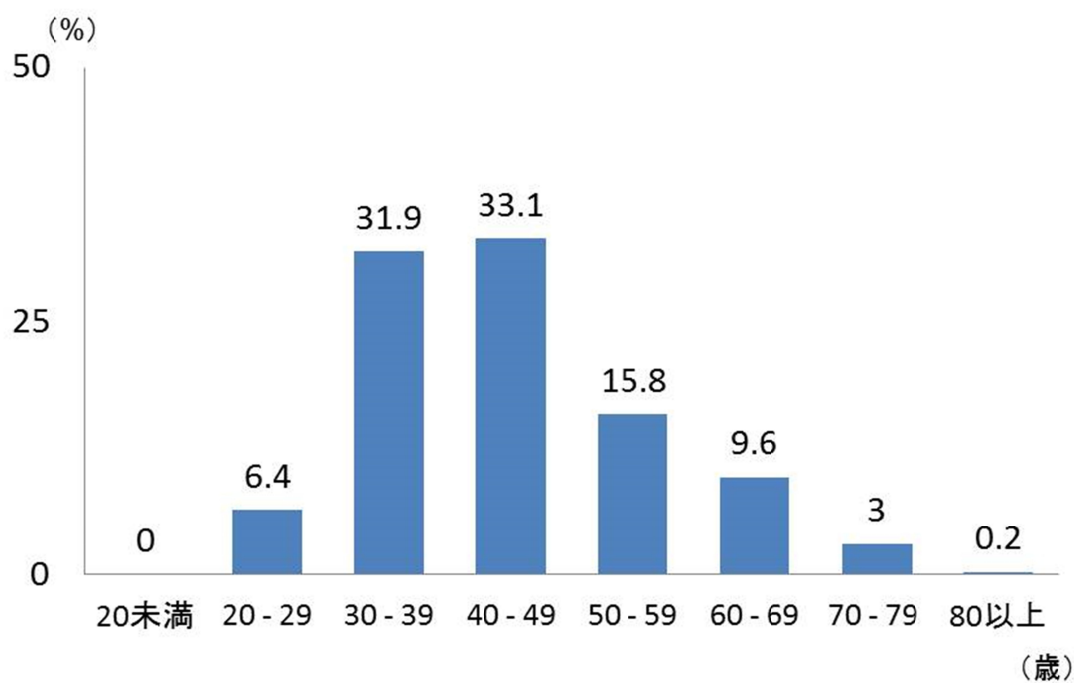
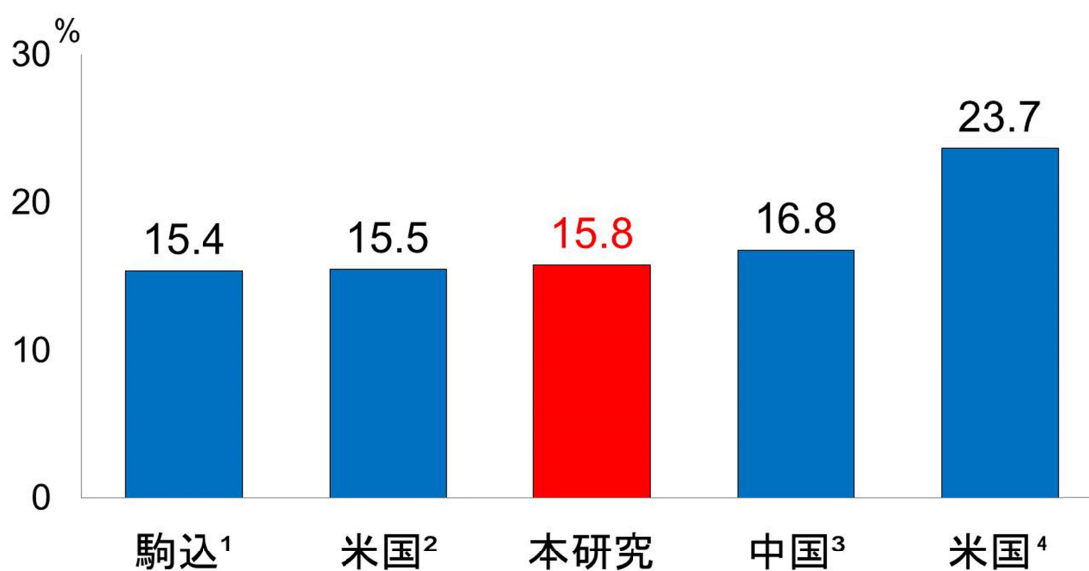


図2. HIV感染者におけるCKD有病率 -国別比較-



1) Nephron Clin Pract 2011;118:c285-91 2) AIDS. 2007;21:2101-3.
3) NDT 2007;22:3186-90. 4) Am J Med Sci 2008; 335:89-94.