

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

HIV 患者の予後予測における血清シスタチン C の有用性

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：**慢性腎臓病（CKD）診療ガイド 2012 は、原因（Cause: C）を考慮し、推算腎機能（eGFR: G） 蛋白尿（アルブミン尿: A）を組み合わせる CGA 分類を提唱している。eGFR は血清クレアチニン（Cr）または血清シスタチン C（Cy）値を基にして計算する。しかし、HIV 陽性患者の CKD 評価に eGFRcy と eGFRcr のいずれを用いるのが適切かは検討されていない。HIV 患者 661 例を対象に、複合アウトカム（総死亡、心血管障害、または腎機能低下）の発症を 4 年間前方視的に調査した。「eGFRcr + 蛋白尿による CGA 分類」および「eGFRcy + 蛋白尿による CGA 分類」のアウトカム予測能を比較した。アウトカム発症は、高リスク群（赤 + 橙）と低リスク群（緑 + 黄）で 2 つに層別し、Kaplan-Meier 生存曲線を求め、アウトカム発症に対する高リスク群のハザード比（HR）を年齢、合併症、HIV コントロール指標で調整した多変量 Cox 回帰分析により計算した。両 CGA 分類とも、高リスク群は低リスク群と比較して、累積アウトカム発症率は時間経過とともに有意に増加した（eGFRcr, 42.9% vs 11.1%；eGFRcy, 54.5% vs 11.0%；各  $P < .0001$ ）が、Cox 解析では、eGFRcy 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（HR = 2.74；95%信頼区間、1.21 - 5.86、 $P = 0.0164$ ）。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。分類に血清 Cy を用いると、その信頼性が高まる可能性がある。

**研究分担者：**安藤 稔、東京都立駒込病院腎臓内科 部長；味澤 篤、東京都立駒込病院感染症科 部長

### A) 研究目的

慢性腎臓病（CKD）診療ガイド 2012 は、原因（Cause: C）を考慮し、推算糸球体濾過量（eGFR: G）、蛋白尿（アルブミン尿: A）を組み合わせる CGA 分類を提唱している。一般的に eGFR は、血清クレアチニン（Cr）

値を基にして計算を行う。しかし、日本腎臓学会は同ガイドにおいて、日本人に適応可能な血清シスタチン C（Cy）を用いた eGFR の推算式を提唱した。血清 Cy は、非糖鎖性のアミノ酸 120 残基からなる分子量 13.36kD の一本鎖ポリペプチドで、腎機能を評価する上で有用な検査である。血清 Cy は、筋肉量、食事、運動、肝機能障害の有無などに影響を受けにくいという特徴を持つ。そのため、血清 Cy は早期腎障害の指標として血清 Cr より有用である可能性がある。しか

し、これまでHIV感染者のCKD評価にeGFRcyとeGFRcrのいずれを用いるのが適切かは検討されていない。

## B) 研究方法

東京都立駒込病院に定期通院している HIV 感染者 661 例(男性 598 例、女性 63 例、平均年齢：46.4 ± 11.6 歳)を対象に、複合アウトカム[総死亡、心血管障害、または腎機能低下(25%以上の eGFR 低下)]の発症を 4 年間前方視的に調査した。採血で血清 Cr および Cy 濃度を測定し、検尿で蛋白尿の有無を検査した。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/1.73m<sup>2</sup>)]、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。eGFR は、日本腎臓学会が作成した推算式を用いた[eGFRcr (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) = 194 × Serum creatinine<sup>-1.094</sup> × Age<sup>-0.287</sup> × 0.739 (if female); eGFRcy (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) = [104 × serum cystatin C<sup>-1.019</sup> × 0.996<sup>age</sup> × 0.929 (if female)] - 8]。

「eGFRcr + 蛋白尿による CGA 分類」および「eGFRcy + 蛋白尿による CGA 分類」のアウトカム予測能を比較した。アウトカム発症は、高リスク群(赤 + 橙)と低リスク群(緑 + 黄)で 2 つに

層別し、Kaplan-Meier 生存曲線を求め、有意差を Log-rank test で検定した。アウトカム発症に対する高リスク群のハザード比(HR)を年齢、合併症、HIV コントロール指標で調整した多変量 Cox 回帰分析により計算した。統計学的解析には統計ソフト JMP 8.0 (SAS Institute Japan, Tokyo, Japan)を用いて、 $P < 0.05$  を有意と定義した。

(倫理面への配慮)

倫理性的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。本研究は東京都立駒込病院の倫理委員会の承認を得たものである。

## C) 研究結果

対象となった患者背景を表1に示す。対象患者661例の平均年齢は46.4歳で、90.5%が男性であった。高血圧と糖尿病の有病率はそれぞれ18.8%、6.7%、喫煙率は51.9%であった。また、B型肝炎、C型肝炎の罹患率はそれぞれ6.8%、4.1%であった。CD4陽性リンパ球数は $411 \pm 204/\mu\text{L}$ で、81.7%がHIV-RNA量検出限界以下(<50 copies/mL)であった。抗HIV薬は90.2%で使用されていた。

eGFRcrおよびeGFRcyを用いて作成したヒートマップを表2に示す。eGFRcyを用いた場合、高リスク群(赤 + 橙)の有病率は0.8%低下し(3.4% versus 4.2%)、低リスク群(緑 + 黄)の有病率は0.8%増加した(96.6% versus 95.

8%)

両CGA分類とも、高リスク群は低リスク群と比較して、累積アウトカム発症率は時間経過とともに有意に増加した (eGFR<sub>cr</sub>, 42.9% vs 11.1%; eGFR<sub>cy</sub>, 54.5% vs 11.0%; 各 $P < 0.0001$ ) (図1)。多変量Cox回帰分析では、eGFR<sub>cy</sub>での高リスク群は、アウトカム発症と有意に関連した (HR = 2.74; 95%信頼区間、1.21 - 5.86,  $P = 0.0164$ ) (表3)。一方、eGFR<sub>cr</sub>での高リスク群は、単変量解析では有意差を示したものの (4.85 [2.50 - 8.61],  $P = < 0.0001$ )、多変量解析では有意差を示さなかった (1.79 [0.85 - 3.52],  $P = 0.1210$ )。

#### D) 考察

本研究では、血清Cyを用いて計算したeGFR値を用いることで、予後予測の精度を高められることが示唆された。血清Cy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 (Am J Kidney Dis 2013; 62:595-603)。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、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 (Antivir Ther 2008; 13:1091-1095)。HIV感染者におけるその有用性に関しては、今後更なる検証が必要である。

#### E) 結論

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。分類に血清Cyを用いると、その信頼性が高まる可能性がある。

#### F) 健康危険情報

特になし

#### G) 研究発表

1. 論文発表  
特になし

2. 学会発表

1. 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.
2. 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.

**表1. 患者背景**

患者数	661
ART 使用患者, 人(%)	596 (90.2)
年齢, (歳)	46.4 ± 11.6
男性, 人(%)	598 (90.5)
高血圧, 人(%)	124 (18.8)
糖尿病, 人(%)	44 (6.7)
現在の喫煙, 人(%)	343 (51.9)
B 型肝炎, 人(%)	45 (6.8)
C 型肝炎, 人(%)	27 (4.1)
CD4 陽性リンパ球数, / $\mu$ L	411 ± 204
HIV-RNA 量 < 400 cp/mL, 人(%)	576 (87.1)
HIV-RNA 量 < 50 cp/mL, 人(%)	540 (81.7)
血清クレアチニン, mg/dL	0.81 ± 0.27
eGFRcr, <60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	56 (8.5)
血清シスタチン C, mg/L	0.80 ± 0.25
eGFRcy, <60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> , no. (%)	24 (3.6)
蛋白尿 (≥1+), 人(%)	66 (10.0)
ヘモグロビン, g/dL	14.4 ± 1.63
血清アルブミン, g/dL	4.42 ± 0.30
総コレステロール, mg/dL	195.9 ± 42.8
中性脂肪, mg/dL	218.3 ± 168.8
CRP, mg/dL	0.36 ± 0.98

**表2. 「eGFRcr + 蛋白尿」「eGFRcy + 蛋白尿」を用いたHIV感染者の分布**

GFR 区分	eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	正常 [A1]	軽度 [A2]	高度 [A3]
G1	≥ 90	235 (35.6%)	11 (1.7%)	1 (0.1%)
		478 (72.3%)	24 (3.6%)	0 (0.0%)
G2	60 - 89	326 (49.3%)	29 (4.4%)	3 (0.2%)
		109 (16.4%)	22 (3.3%)	5 (0.7%)
G3a	45 - 59	32 (4.8%)	10 (1.5%)	2 (0.3%)
		6 (0.9%)	6 (0.9%)	3 (0.2%)
G3b	30 - 44	2 (0.3%)	2 (0.3%)	1 (0.1%)
		2 (0.3%)	2 (0.3%)	0 (0.0%)
G4	15 - 29	0 (0.0%)	2 (0.3%)	5 (0.7%)
		0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (0.2%)
G5	< 15	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)

各カラムの上段はeGFRの計算に血清Crを用いた結果を、下段は血清Cyを用いた結果を示す。eGFRcyを用いた場合、高リスク群（橙 + 赤）の有病率は0.8%低下した（3.4% versus 4.2%）。

**表3. アウトカム発症に対する各変数のハザード比**

変数	単変量解析		多変量解析	
	HR (95%CI)	P value	HR (95%CI)	P value
高リスク群 (eGFRcy + 蛋白尿)	6.67 (3.44-11.9)	<0.0001*	2.74 (1.21-5.86)	0.0164*
年齢, 歳	1.04 (1.02-1.06)	0.0002*	1.02 (0.99-1.04)	0.1603
総コレステロール, mg/dL	1.005 (1.001-1.011)	0.0174*	1.002 (0.997-1.007)	0.3522
CRP, mg/dL	1.21 (1.07-1.32)	0.0064*	1.11 (0.97-1.22)	0.1191
Log CD4数, cells/μL	0.23 (0.14-0.38)	<0.0001*	0.21 (0.10-0.46)	<0.0001*
Log HIV-RNA量, cp/mL	1.09 (0.88-1.32)	0.4046	0.77 (0.56-1.02)	0.0697
高血圧 (+)	1.55 (0.92-2.50)	0.0970	1.02 (0.57-1.74)	0.9512
糖尿病 (+)	6.40 (3.81-10.4)	<0.0001*	3.21 (1.72-5.84)	0.0004*
C型肝炎 (+)	2.13 (0.83-4.49)	0.1092	1.39 (0.52-3.07)	0.4743

アウトカム発症に対する高リスク群のハザード比（HR）を年齢、HIV非関連合併症の有無、HIVコントロール指標で調整した多変量Cox回帰分析により計算

図1. 予後予測能の比較（「eGFRcy + 蛋白尿」と「eGFRcr + 蛋白尿」）

