

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% 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、テノホ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応すると、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、①HIV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)、②HIV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、血清のクレアチニ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、鯉渕智彦、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, / μ L	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)

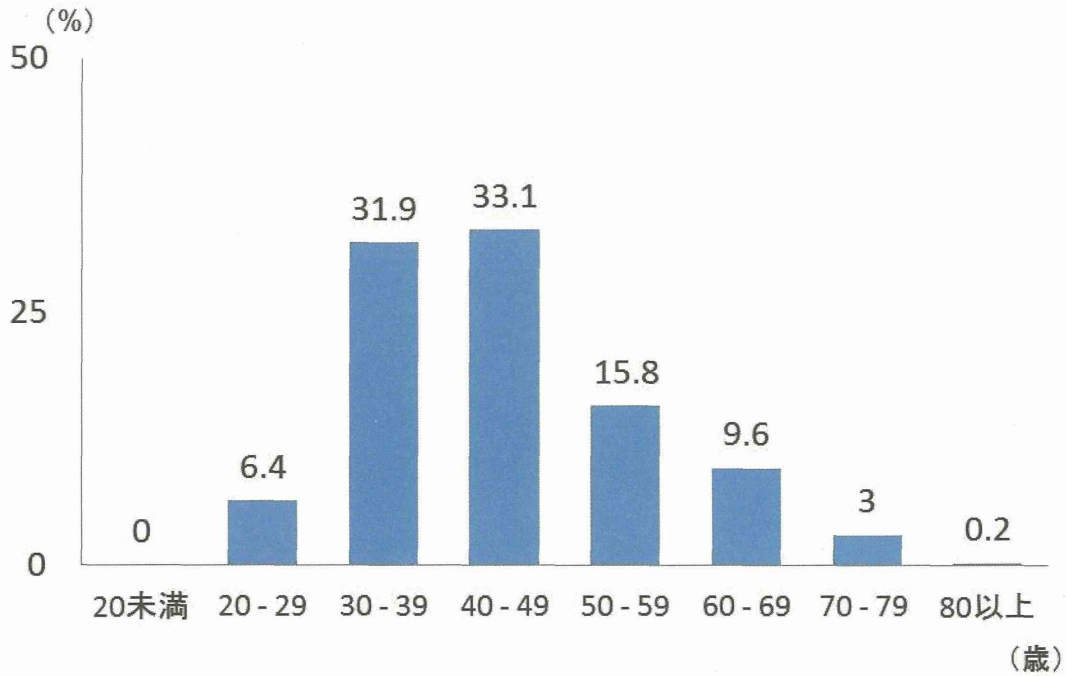
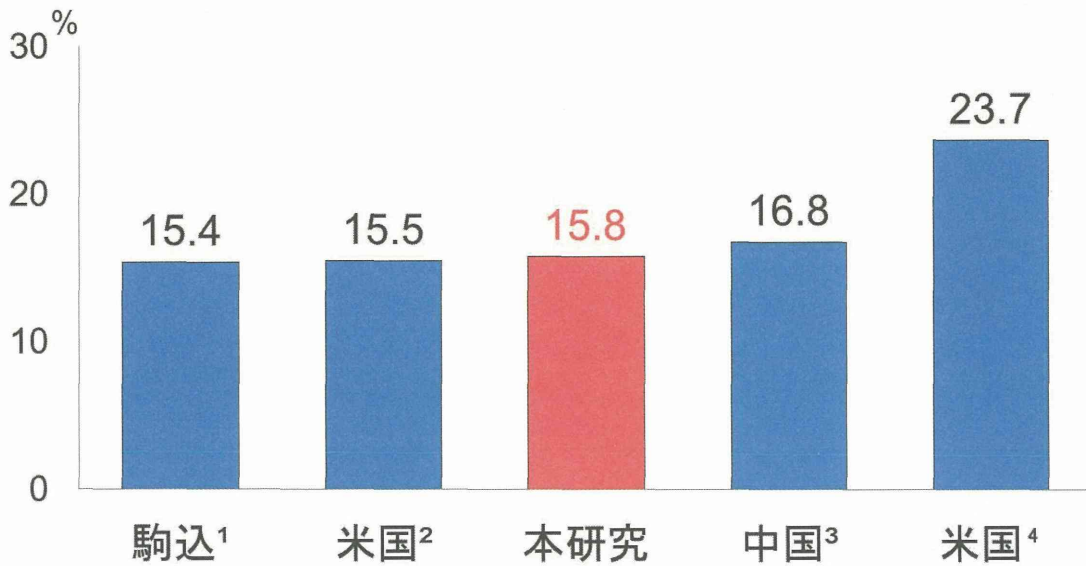


図2. HIV感染者におけるCKD有病率 -国別比較-



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.

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感染者に対するCGA分類の適用 - 蛋白尿とアルブミン尿の比較検討 -

研究分担者 味澤 篤 東京都立駒込病院感染症科 部長

研究要旨：慢性腎臓病（chronic kidney disease: CKD）の重症度をより正確に評価するため、本邦では日本腎臓学会が2012年に新たにCGA分類を発表した。CGA分類では、原疾患によってアルブミン尿か蛋白尿のいずれかの測定を推奨している。我々は、CGA分類において、蛋白尿とアルブミン尿を用いた場合のCKD有病率を比較検討した。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1976例（男性1852例、女性124例；平均年齢 44.5 ± 11.5 歳）を対象とした横断的調査を実施した。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%）。

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；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

09年に日本腎臓学会が提唱したCKDステージ分類が頻用されている。しかし、CKDステージ分類は年齢、性別、血清クレアチニン（Cr）濃度に基づいて計算した推定糸球体濾過量（estimated glomerular filtration rate: eGFR）によって分類されており、蛋白尿やアルブミン尿の量は加味されていなかった。蛋白尿やアルブミン尿の存在が重要であることのエビデンスが集積されてきたことを受け、より正確にCKD患者の重症度を評価するために、日本腎臓学会は「CKD診療ガイド2012」において、CGA（Cause, C; GFR, G; アルブミン尿, A）分類を発表した。CGA分類は従来のステージ分類と異なり、GFRステージ3を細分化し（G3aおよびG3b）、蛋

A) 研究目的

本邦では、慢性腎臓病（chronic kidney disease; CKD）を評価するために、20

白尿やアルブミン尿の排泄量を全てのステージで評価することが主な変更点であった。今後CGA分類が、CKD患者の重症度をより正確に判断することが期待される。

CGA分類では、原疾患が糖尿病の場合はアルブミン尿を、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。したがって、HIV感染者では蛋白尿を用いることが妥当である。一方、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。今回我々は、CGA分類において、蛋白尿とアルブミン尿を用いた場合のCKD有病率を比較検討した。

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）を定期通院した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有病率をCGA分類で評価するために、採血で血清Cr濃度を測定し、検尿で蛋白尿の有無および、アルブミン尿の排泄量を検査した。蛋白尿は1+以上を陽性とした。蛋白尿の排泄量は正常（[A1] ±以下）、軽度（[A2] 1+～2+）、高度（[A3] 3+以上）と定義した。同様に、アルブミン尿の排泄量は正常（[A1] 30 mg/gCr未満）、微量（[A2] 30 - 299 mg/gCr）、顕性（[A3] 300 mg/gCr以上）と定義した。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[eGFR (mL/min/1.73m²) = 194 × Serum Cr^{-1.094} × Age^{-0.287} × 0.739 (if female)]。

（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。調査期間中に対象となったHIV感染者は1976例で、平均年齢は44.5 ± 11.5歳であった。性別は男性1852例、女性124例であった。蛋白尿の有病率は8.9%であった（内訳：1+、6.0%；2+、1.8%；3+、1.1%）。アルブミン尿の排泄量は、正常範囲（30 mg/gCr未満）が1689例（85.5%）、微量アルブミン尿（30 - 299 mg/gCr）が232例（11.7%）、顕