

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/1.73m²)]、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。eGFR は、日本腎臓学会が作成した推算式を用いた [eGFRcr (mL/min/1.73m²) = 194 × Serum creatinine^{-1.094} × Age^{-0.287} × 0.739 (if female); eGFRcy (mL/min/1.73 m²) = [104 × serum cystatin C^{-1.019} × 0.996^{age} × 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 ± 204/μL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 (eGFRcr、42.9% vs 11.1% ; eGFRcy、54.5% vs 11.0% ; 各 $P < .0001$) (図1)。多変量Cox回帰分析では、eGFRcy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、eGFRcr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, / μ 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 ²	56 (8.5)
血清シスタチン C, mg/L	0.80 ± 0.25
eGFRcy, <60 mL/min/1.73 m ² , 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 ²)	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%)

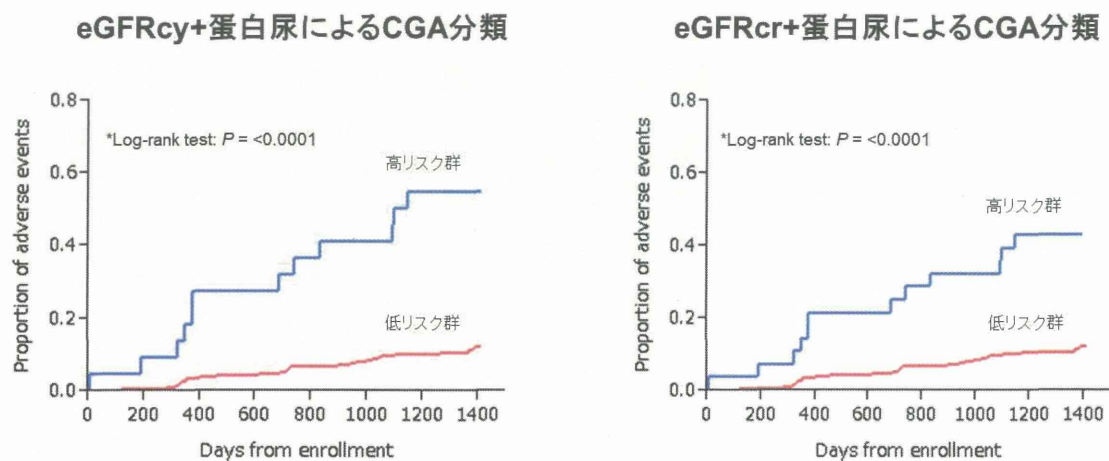
各カラムの上段はeGFRの計算に血清Crを用いた結果を、下段は血清Cyを用いた結果を示す。eGFRcyを用いた場合、高リスク群（橙+赤）の有病率は0.8%低下した（3.4% versus 4.2%）。

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」）



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感染者におけるアルブミン尿の排泄量とその予後との関連

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：腎臓障害を評価する際は、血清クレアチニン値による推定糸球体濾過量だけでなく、蛋白尿やアルブミン尿の排泄量を考慮することが重要である。近年、HIV感染者のアルブミン尿は予後不良因子であることが報告されている。一方、本邦のHIV感染者では、アルブミン尿の排泄量とその予後との関連については不明な点が多い。この点を検証するために、我々は東京都立駒込病院に定期通院するHIV感染者661例を対象に、3.5年間の前向き調査を実施した。アルブミン尿の排泄量は5段階に分類した（0-9 mg/gCr、10-19 mg/gCr、20-29 mg/gCr、30-300 mg/gCr、>300 mg/gCr）。アウトカムを総死亡、心血管障害の発症、腎機能低下と定義した。これらのアウトカムの発症をアルブミン尿の排泄量で層別化し、Kaplan-Meier生存曲線を求め、有意差をLog-rank testで検定した。アルブミン尿の排泄量が0-9 mg/gCrを基準とした場合、20-29 mg/gCr以上の排泄量はアウトカムの発症と有意に関連していることが明らかとなった。一般的にアルブミン尿は「排泄量30 mg/gCr以上」と定義されているが、HIV感染者の場合は、アルブミン尿の基準域を改めて検証する必要があるかもしれない。

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

一般人口において、蛋白尿の存在は、末期腎不全（end-stage renal disease: ESRD）のみならず、心血管障害（cardiovascular disease: CVD）のリスク因子であり、かつ、その排泄量が多いほどそのリスクが高くなることが知られている。HIV感染者でも同様に、蛋白尿の存在は予後不良因子であると報告されている。また、尿

試験紙法では測定できないアルブミン尿の存在も予後不良因子であることが報告されている。腎臓障害を考える際には、血清クレアチニン（Cr）値による推定糸球体濾過量（estimated glomerular filtration rate: eGFR）のみで判断するのではなく、蛋白尿やアルブミン尿の存在を認知することが重要である。

欧米からは、HIV感染者におけるアルブミン尿の存在は予後不良因子であることが報告されている。一方、本邦ではHIV感染者におけるアルブミン尿が予後に与える影響を検証した報告はない。今回我々は、本邦のHIV感染者におけるアルブミン

尿の排泄量と予後との関連を明らかにするために、前向き調査を実施した。

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)を対象とした前向き調査を実施した。アルブミン尿の排泄量を0・9 mg/gCr、10・19 mg/gCr、20・29 mg/gCr、30・300 mg/gCr、 > 300 mg/gCrの5段階に分類した。アウトカムを総死亡、CVDの発症、腎機能低下(25%以上のeGFR低下)と定義した。アウトカムの発症を、アルブミン尿の排泄量で層別化し、Kaplan-Meier生存曲線を求め、有意差をLog-rank testで検定した。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

対象となった患者の基礎データを表1に示す。また、アルブミン尿を5段階に分類したところ、内訳は以下のようであった: 0・9 mg/gCr、45.7%; 10・19 mg/gCr、23.9%; 20・29 mg/gCr、8.3%; 30・300 mg/gCr、16.5%; > 300 mg/gCr、5.6% (表2)。アルブミン尿30 mg/gCr以上の有病率は22.1%であった。それぞれの群を前向きに3.5年後に評価した結果、アルブミン尿の存在は予後と関連していることが明らかとなった。正常範囲内のアルブミン尿排出(< 30 mg/gCr)でも、20・29 mg/gCr以上の排泄量は、0・9 mg/gCrの群と比較して、アウトカムの発症と有意に関連していた(図1)。

今回我々は、HIV感染者におけるアルブミン尿の存在は、予後と関連していることを明らかにした。一般的に認知されているアルブミン尿の排出量の基準は > 30 mg/gCrであるが、本研究では正常域であっても高値(20・29 mg/gCr)であれば、予後と有意に関連することが示唆された。

D) 考察

本研究におけるアルブミン尿の有病率(30 mg/g以上)は22.1%で、我々が2011年に報告した17.8%(Nephron Clin Pract. 2011;118:c285-91)より上昇が認められた。双方の数値を単純に比較することはできないが、今後HIV感染者の生命予後の改善に伴いCKD患者が増加することで、アルブミン尿の有病率も上昇していくことが予想される。

我々は、これまでHIV感染者における正常域のアルブミン尿の排泄量でも、中等度から高度であれば、腎臓障害の発症に関連することを報告した(Nephrol Dial Transplant 2011;26:3224-9)。一般的に認知されているアルブミン尿の排出量は30 mg/g

gCr以上であるが、HIV感染者ではアルブミン尿の基準域を改めて検証する必要性があるかもしれない。

E) 結論

本邦のHIV感染者において、アルブミン尿の排泄量と予後との関連について明らかにした。正常域のアルブミン尿の排泄量でも、20 - 29 mg/gCrの排泄量は予後不良因子となりうることが示唆された。

F) 健康危険情報

特になし

G) 研究発表

1. 論文発表

- ① Yanagisawa, N., Ando, M., Tsuchiya, K., Nitta K. Impact of cystatin C elevation and albuminuria on probability of adverse outcomes in HIV-infected men receiving HAART. Clin Nephrol. 2013 May;79(5):362-9.

2. 学会発表

- ① Yanagisawa, N., Ando, M., Ajisawa, A., Tsuchiya, K., and Nitta, K. Low-grade levels of albumin excretion should be considered significant in an HIV-infected population. American Society of Nephrology Kidney Week 2012 Annual Meeting. November 1-4, 2012, S

an Diego, USA.

- ② Yanagisawa, N., Ando, M., Ajisawa, A., Tsuchiya, K., and Nitta, K. Increased urinary albumin level within the normal range has an impact on adverse outcomes in HIV-infected individuals. American Society of Nephrology Kidney Week 2012 Annual Meeting. November 1-4, 2012, San Diego, USA

表 1. 対象患者の基礎データ

患者数	661
抗 HIV 薬内服率(%)	90.2
年齢(歳)	46.4 ± 11.6
男性 (%)	598 (90.5)
高血圧 (%)	124 (18.8)
糖尿病 (%)	44 (6.7)
現在の喫煙 (%)	343 (51.9)
B 型肝炎 (%)	45 (6.8)
C 型肝炎 (%)	27 (4.1)
CD4 陽性リンパ球数, / μ L	411 ± 204
VL < 400 copies/mL (%)	576 (87.1)
VL 検出限界以下(%)	540 (81.7)
血清クレアチニン, mg/dL	0.81 ± 0.27
eGFR, mL/min/1.73 m ²	85.3 ± 19.6
ヘモグロビン, g/dL	14.4 ± 1.63
血清アルブミン, g/dL	4.4 ± 0.3
総コレステロール, mg/dL	196 ± 43
中性脂肪, mg/dL	218 ± 169
CRP, mg/dL	0.36 ± 0.98

eGFR, estimated glomerular filtration rate; VL, HIV-RNA level.

表 2. アルブミン尿の有病率

アルブミン尿の排泄量	%
0 - 9 mg/gCr	45.7
10 - 19 mg/gCr	23.9
20 - 29 mg/gCr	8.3
30 - 300 mg/gCr	16.5
> 300 mg/gCr	5.6
> 30 mg/gCr	22.1