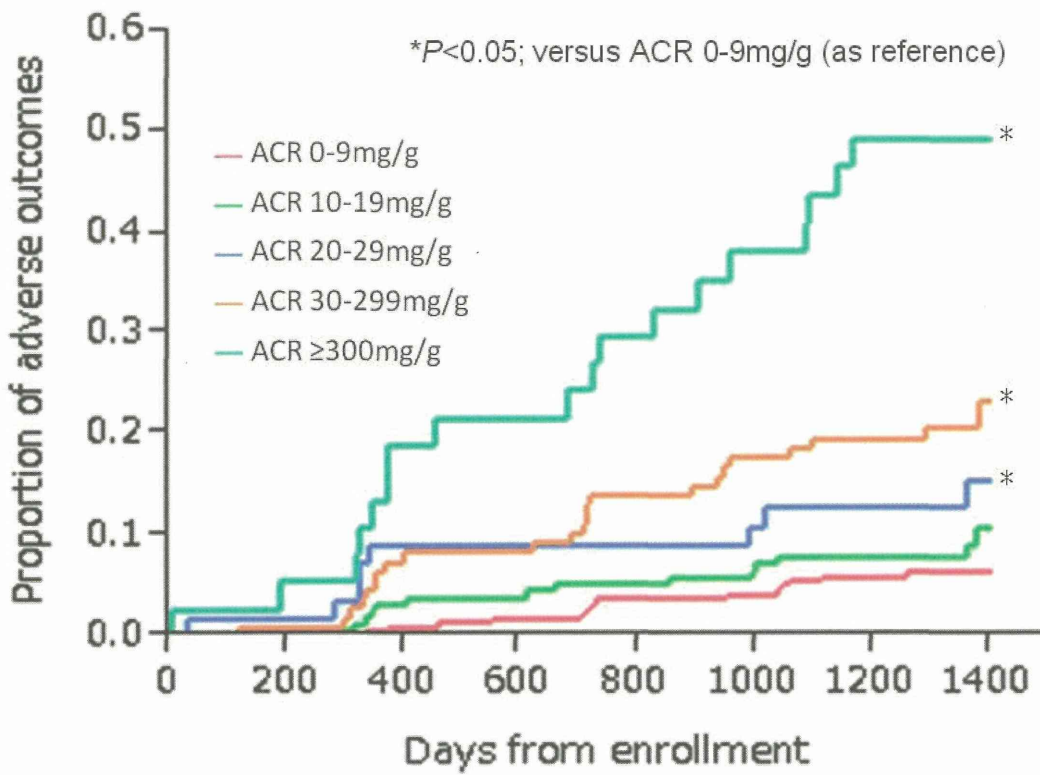


図1. アルブミン尿の程度と予後との関連



ACR: urinary albumin-to-creatinine ratio

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感染者における血清シスタチンC値が予後に与える影響

研究分担者 安藤 稔 東京都立駒込病院腎臓内科 部長

研究要旨：HIV感染者の高齢化によって、慢性腎臓病は重要な合併症となりつつある。血清シスタチンCは腎臓障害以外に、慢性炎症を反映することが知られている。慢性炎症はがんをはじめ、さまざまな病態の発症に関連している可能性がある。血清シスタチンC値とがん発症の関連を検討するために、HIVウイルス量が良好にコントロールされた520例の男性HIV感染者を対象とした3年間の前向き調査を実施した。アウトカムをがんの発症と定義し、血清シスタチンC値の上昇の有無(≥ 1.0 mg/Lまたは < 1.0 mg/L)で層別化し、Kaplan-Meier生存曲線を求めた。また、これらのアウトカムに対するハザード比をCox比例ハザードモデルにより計算した。全例が観察期間を終了し、がんは14例(2.7%)に発症した。Kaplan-Meier曲線では、血清シスタチンC値の上昇が、がんの発症と有意に関連していた。血清シスタチンC値上昇のハザード比は3.56(95%信頼区間：1.08 - 11.2、 $P=0.0408$)であった。血清シスタチンC値の上昇は、ウイルス量が良好にコントロールされている男性HIV感染者では、がん発症と関連していることが示唆された。

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：味澤 篤、東京都立駒込病院感染症科 部長

能性がある。

血清シスタチンCは早期腎障害の指標のみならず、慢性炎症を反映することが報告されている。慢性炎症は、がんやその他の病態の発症と密接に関連していることが知られている。HIV感染者における血清シスタチンC値の上昇は予後不良因子であることが報告されているが、いまだ不明な点が多い。

A) 研究目的

血清シスタチンC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。血清シスタチンCは、筋肉量や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、血清シスタチンCは早期腎障害の指標として血清クレアチニンより有用である可

B) 研究方法

東京都立駒込病院に定期通院する520例の男性HIV感染者(平均年齢 47.6 ± 11.4 歳)を対象に、3年間の前向き調査を実

施した。対象者は全例抗HIV薬を内服しており、HIV-RNA量は検出限界以下にコントロールされていた。対象者の血清シスタチンC値と、がんの発症（アウトカム）との関連を調査した。アウトカムの発症を、血清シスタチンC値の上昇の有無（ ≥ 1.0 mg/L、または < 1.0 mg/L）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。また、これらのアウトカムに対するハザード比（hazard ratio: HR）と95%信頼区間（95% confidence interval; 95% CI）をCox比例ハザードモデルにより計算した。単変量解析を実施した後に、 $P \leq 0.10$ であった独立変数を選択し、多変量解析を実施した。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。

C) 研究結果

対象患者の基礎データを表1に示す。血清シスタチンC値は 0.80 ± 0.26 mg/Lで、 1.0 mg/L以上は47例（9.0%）で認められた。全例が3年の観察期間を終了した。観察期間中、がんは14例（2.7%）で発病し、10例が死亡した（うち4例はがんで死亡）。大腸がんが4例と最も多く認められた。その他、肺がん（3例）、膵がん（1例）、

胆管がん（1例）、咽頭がん（1例）、頬粘膜がん（1例）、精巣がん（1例）、舌がん（1例）、肝がん（1例）、ホジキンリンパ腫（1例）が認められた。このうち1例は、2種類のがんを合併した。

図1は血清シスタチンC値の上昇の有無で層別化し、Kaplan-Meier生存曲線を求めたものである。血清シスタチンC値の上昇は、がんの発症と有意に関連していた。単変量解析を実施した結果、年齢、血清アルブミン、血清シスタチン値の上昇、CRPが $P \leq 0.10$ であった。これらの独立因子を用いて多変量解析した結果、血清シスタチンC値上昇とがんの発症に関連が認められた[HR 3.56 (95% CI: 1.06 - 11.2, $P = 0.0408$)。]

D) 考察

今回我々は、HIV-RNA量が良好にコントロールされた男性HIV感染者における血清シスタチンC値上昇（ ≥ 1.0 mg/L）は、がんの発症と関連していることを示した。これまで、血清シスタチンC値と心血管障害との関連性は報告されていたが（Circulation. 2010;121:651-8）、がんとの関連性を示したのは本報告が初である。

本コホートにおける血清シスタチンC値上昇の有病率は9.0%であった。我々は以前血清シスタチンC上昇の有病率を23.3%と報告した（感染症学雑誌2010;84:28-32）。ただし、同報告では、血清シスタチンC値の上昇を ≥ 1.0 mg/Lではなく、より低い ≥ 0.9 mg/Lと定義し、かつ、HIV-RNA量の値は考慮されていな

かった。HIV感染者において血清シスタチンCを測定する際は、HIV-RNA量に十分注意が必要である。

血清シスタチンC値は糸球体濾過量以外にも、炎症やHIV-RNA増幅にも影響されて上昇する可能性があると報告されている (Kidney Int 2004;65:1416-21, Antivir Ther 2008;13:1091-5)。本研究ではHIV-RNA量の影響を除外するため、HIV-RNA量が検出限界以下のHIV感染者を対象にした。また本研究では、炎症のマーカーであるCRPの値が、多変量解析で有意差を示さなかった。

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。この推算式を、従来の血清クレアチニン値による推算式をあわせることで、より推定糸球体濾過量の正確度が高くなることが期待されている。ただし、これは一般人口を対象としている計算式である。HIV感染者における血清シスタチンC値の有用性に関しては、新規のeGFRの推算式への適応も含め、今後もさらなる検討が必要である。

E) 結論

HIV感染者において、血清シスタチンC値の上昇 (≥ 1.0 mg/L) はがんの発症と関連してい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

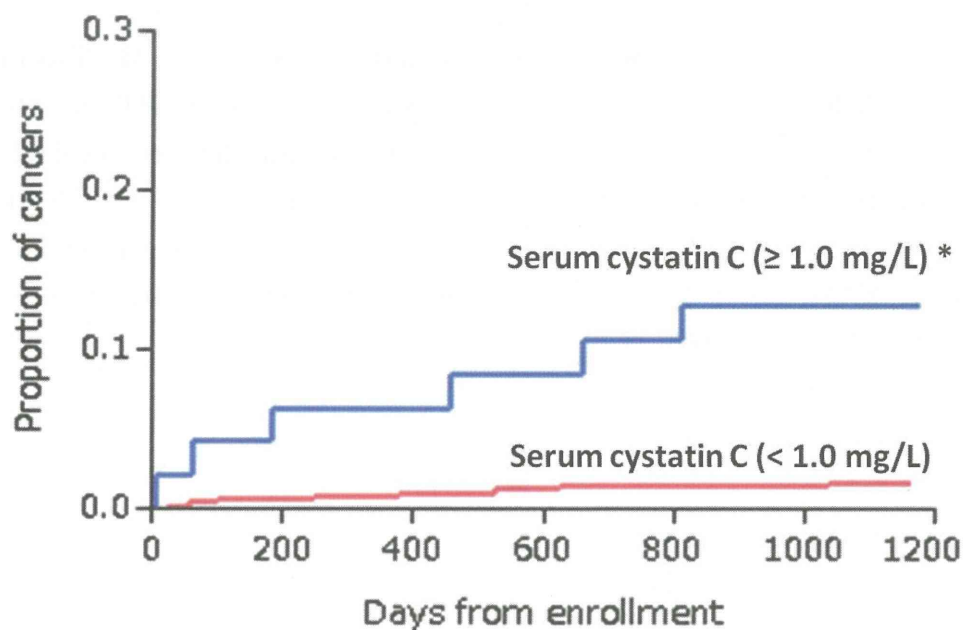
1. 論文発表

- ① Yanagisawa, N., Ando, M., Tsuchiya, K., and Nitta, K. HIV-infected men with an elevated level of serum cystatin C have a high likelihood of developing cancers. J Antivir Antiretrovir 2012;4(2):38-4.

2. 学会発表

特になし

図 1：血清シスタチン C 値の上昇とがんの発症との関連性



Cumulative number of cancer patients

n=0 n=6 n=8 n=10 n=12 n=13 n=14

Cumulative number of non-cancer deaths

n=0 n=0 n=3 n=4 n=4 n=6 n=6

Number of patients for analysis at the time of each days from enrollment

n=520 n=514 n=509 n=506 n=504 n=501 n=500

血清シスタチン C の上昇は 1.0 mg/L 以上と定義した。Log-rank test で検定し、両群間に有意差を認めた ($P < .0001$)。

表 1. 対象患者の基礎データ

	全体 (n=520)	がん (+) (n=14)	がん (-) (n=506)
年齢(歳)	47.6 ± 11.4	60.6 ± 11.1*	47.2 ± 11.2
高血圧 (%)	125 (24.0)	4 (28.6)	121 (24.2)
糖尿病 (%)	41 (7.9)	1 (7.1)	40 (8.0)
現在の喫煙 (%)	303 (58.7)	9 (64.3)	294 (58.7)
B型肝炎 (%)	38 (7.3)	0 (0)	38 (7.6)
C型肝炎 (%)	24 (4.6)	2 (14.3)	22 (4.4)
CD4 陽性リンパ球数, / μ L	439 ± 208	364 ± 203	441 ± 208
血清アルブミン, g/dL	4.44 ± 0.30	4.15 ± 0.38*	4.44 ± 0.30
総コレステロール, mg/dL	198 ± 43	169 ± 37*	199 ± 43
eGFR, mL/min/1.73 m ²	84.0 ± 20.5	68.9 ± 28.1*	84.4 ± 20.1
eGFR < 60 mL/min/1.73 m ²	48 (9.2)	3 (21.4)	45 (9.0)
血清シスタチン C \geq 1.0 mg/L	47 (9.0)	6 (42.9)*	41 (8.2)
平均血清シスタチン C, mg/L	0.80 ± 0.26	1.06 ± 0.78*	0.79 ± 0.23
CRP, mg/dL	0.41 ± 1.21	1.53 ± 3.49*	0.38 ± 1.07

eGFR: estimated glomerular filtration rate. *有意差あり ($P < 0.05$)

表 2. 多変量解析を用いた血清シスタチン C 値上昇の関連因子

独立変数	単変量解析		多変量解析	
	HR (95% CI)	P 値	HR (95% CI)	P 値
年齢	1.12 (1.06-1.19)	<.0001	1.11(1.05-1.19)	0.0003*
高血圧	1.27 (0.35-3.81)	0.6880	-	-
糖尿病	0.95 (0.05-4.80)	0.9653	-	-
B型またはC型肝炎	1.29 (0.20-4.74)	0.1556	-	-
現在の喫煙	1.29 (0.45-4.20)	0.6426	-	-
CD4陽性リンパ球数, / μ L	0.997 (0.994-1.001)	0.1390	-	-
血清アルブミン, g/dL	0.13 (0.06-0.41)	0.0013	0.26 (0.06-1.44)	0.1202
eGFR < 60mL/min/1.73 m ²	2.73 (0.62-8.74)	0.1637	-	-
血清シスタチンC 値の上昇	8.01 (2.64-23.0)	0.0006	3.56 (1.06-11.2)	0.0408*
CRP, mg/dL	1.27 (1.05-1.42)	0.0200	1.18 (0.96-1.38)	0.1052

血清シスタチン C 値の上昇は 1.0 mg/L 以上と定義した。HR, hazard ratio; CI, confidence interval, eGFR; estimated glomerular filtration rate. *有意差あり ($P < 0.05$)

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感染者における骨密度低下

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

研究要旨： HIV感染者の長期合併症の一つとして骨粗鬆症および骨折が問題となっている。慢性腎臓病（chronic kidney disease；CKD）も骨折の危険因子とされ、CKD患者における骨折予防は重要な対策の一つである。東京医科大学病院に通院する50歳以上のHIV感染者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。156例の50歳以上のHIV症例のうち、95例（男性89例、女性6例）において骨密度検査が実施されていた。WHO基準における骨粗鬆症は17例（18%）、骨減少症は48例（50%）であり、Young Adult Mean（YAM）ではYAM 70%未満の症例は23例（24.2%）であり、YAM 70%以上80%未満は25例（26.3%）であった。骨粗鬆症の有病率は欧米の報告と同程度であった。骨減少症および骨粗鬆症を骨密度低下例とすると65例（68%）で認められ、正常例に比較して骨密度低下例は有意にBMIが低下していた。他の危険因子に関して有意差は認められないが、骨密度低下症例において高血圧・脂質異常症・CKDが多い傾向が認められた。抗HIV療法（antiretroviral therapy；ART）との関連についても有意差は認めないが、ART実施期間やtenofovir disoproxil fumarate（TDF）使用期間は長い傾向が認められた。

研究分担者：山元泰之、東京医科大学病院
臨床検査医学科 臨床准教授

A) 研究目的

HIV感染者は骨折の有病率が高く、患者層の高齢化や治療の長期化に伴い骨粗鬆症が問題となっている。欧米ではHIV感染者の骨粗鬆症は約15%、年齢一致非感染者の3.7倍とされる（AIDS 2006;20:2165-74）。一方で糖尿病、脂質異常症、高血圧、メタボリック症候群、慢性腎臓病（chronic kidney disease；CKD）、慢性閉塞性肺疾患（chronic obstructive pulmonary

disease；COPD）などは骨折の危険因子である（日本骨粗鬆症学会「生活習慣病骨折リスクに関する診療ガイド」）。HIV感染者は生活習慣病の合併例が同年齢の非感染者に比較して多く、これらの因子も骨密度低下に影響すると考えられている（Clin Infect Dis 2011;53:1130-9）。本邦のHIV感染者における骨粗鬆症や骨折の報告は少なく、現状は不明である。高齢化が進むHIV感染者において骨粗鬆症や骨折は重要な合併症の一つであり、CKDや骨粗鬆症は共通の危険因子が多く、CKDそのものも骨折の危険因子であることから、骨粗鬆症・骨折はCKDとともに

注意すべき長期合併症の一つである。本邦における現状を調査するために、我々は東京医科大学病院に通院するHIV感染者で、比較的高齢な患者（50歳以上）における骨密度低下の現状を評価した。

B) 研究方法

2012年1-12月に当科受診した50歳以上のHIV感染者156例で骨密度検査を行った95例（60.9%）を対象とした。骨密度測定はHOLOGIC社によるdual-energy X-ray absorptiometry (DXA) を実施し腰椎および大腿骨頸部の部位で測定した。DXAで得られた骨密度と若年成人の骨密度を比較した標準偏差を T-Scoreと呼ぶ。WHO の診断基準（表1）では閉経後女性と 50 歳以上男性では骨粗鬆症は DXA による骨密度測定で T-Scoreが-2.5SD 以下の状態と定義される。本邦においては骨密度の指標として健常若年成人の平均値であるYoung Adult Mean (YAM) に対し%表示した%YAMが一般的に使用されている。原発性骨粗鬆症は%YAM 70未満と定義され、T-Scoreにおける-2.5未満に相当する。70~80は骨量減少とされる。腰椎と大腿骨頸部の両方を実施した場合は、いずれか低い方の値を判定に用いた。関連する危険因子として高血圧・糖尿病・CKD・脂質異常症についておよびHIV感染症の状態について診療録を参照し後方視的に調査した。高血圧は、収縮期血圧 $\geq 140\text{mmHg}$ または拡張期血圧 $\geq 90\text{mmHg}$ 、もしくは降圧剤（アンギオテンシン変換酵素阻害薬、アンギオテンシン II 受容体拮抗薬、カルシウム拮

抗薬）の使用と定義した。糖尿病は、これまでに糖尿病と診断されていること、もしくは血糖降下薬やインスリンの使用のあることと定義した。脂質異常症は主治医の記載あるいはスタチン系およびフィブラート系の薬剤を使用している症例と定義した。B型肝炎はHBs抗原陽性、C型肝炎はHCV抗体陽性とした。HIVの治療に関しては、抗HIV療法（antiretroviral therapy ; ART）実施の割合と使用期間、骨密度低下や骨折への関連が指摘されているtenofovir disoproxil fumarate (TDF) 使用および使用期間について診療録を参照し調査した。連続変数はStudent's t検定、名義変数は χ^2 検定を用いて $P < 0.05$ を有意差ありと判定した。

（倫理面への配慮）

倫理性の確保のため、本研究は東京医大の倫理委員会の承認を得て、臨床研究に関する倫理指針に基づき実施した。

C) 研究結果

1. HIV感染者の骨密度低下の割合

対象となった95例（男性89例、女性6例）の年齢の中央値は57歳であった。BMIの中央値は 22.0 kg/m^2 でCD4陽性リンパ球数の中央値は $455.8/\mu\text{L}$ であった。94例（99%）でARTが実施されており、HIV-RNAが50コピー/mL未満に抑えられていた症例は89例（94%）であった。喫煙者は24例（25.3%）、慢性腎臓病は13例（13.7%）、糖尿病は7例（7.4%）認められた。図1、2に骨密度による割合を示す。WHO基準に

における骨粗鬆症は17例 (17.9%)、骨減少症は47例 (49.5%)であった。YAM 70%未満の症例は23例 (24.2%)であり、YAM 70%以上80%未満は25例 (26.3%)であった。部位別に集計した結果を図3、4に示す。腰椎ではWHO基準における骨粗鬆症は12例 (12%)、骨減少症は33例 (34%)であった。YAM 70%未満の症例は9例 (9%)であり、YAM 70%以上80%未満は15例 (16%)であった。大腿骨頸部ではWHO基準における骨粗鬆症は9例 (9%)、骨減少症は50例 (53%)であった。YAM 70%未満の症例は20例 (21%)であり、YAM 70%以上80%未満は25例 (26%)であった。全体として骨密度低下を認めた症例 (骨粗鬆症・骨減少症)は65例 (68%)で認められた。

2. 骨密度低下と危険因子

骨密度低下例と正常例で比較したところ (表2)、年齢の中央値は骨密度低下群で高い傾向にあった (59.1歳 versus 57.1歳、 $P = 0.352$)。BMIは骨密度低下例で有意に低かった (21.9 kg/m^2 versus 23.8 kg/m^2 、 $P = 0.046$)。生活習慣病の有病率を骨密度低下例と正常例で比較したところ、高血圧 (40% versus 27%、 $P = 0.348$)、CKD (17% versus 12%、 $P = 0.656$)、脂質異常症 (25% versus 18%、 $P = 0.620$)と有意差は認めないが骨密度低下例に多い傾向が認められた。ART使用期間については7.9年 versus 6.2年 ($P = 0.087$)、TDF使用期間については2.6年 versus 2.1年 ($P = 0.085$)と骨密度低下症例で有意差は認めないものの

ART期間とTDF期間は長い傾向がみられた。

D) 考察

HIV感染者においてもBMI低値や低体重は骨密度低下の危険因子であり本研究においても骨密度低下群でBMIが有意に低く、海外の報告とも一致していた (J Clin Endocrinol Metab 2007;92:4522)。HIV感染者では生活習慣病の合併例が同年齢の非感染者に比較して多く、骨密度低下に影響すると考えられる (Clin Infect Dis 2011;53:1130-9)。今回の調査において生活習慣病の合併に関しては正常群と骨密度低下群で有意差を認めなかった。しかし高血圧・脂質異常症・CKDについては骨密度低下群で多い傾向は認められた。糖尿病では骨密度の有意な低下なく骨折リスクが上昇することが指摘されており、骨質の低下による影響と考えられている。本調査においても糖尿病合併と骨密度低下に関連は認めなかった。

ART実施期間やTDF使用についても骨密度低下群と正常群で有意差は認めなかったが骨密度低下例でARTおよびTDF実施期間が長い傾向がみられた。ARTで使用する薬剤の種類に関係なく、ART開始後48-96週の間骨密度は2-6%低下することが複数の研究で示されている (J Acquir Immune Defic Syndr. 2009;51:554-61, J Infect Dis. 2012;205 Suppl 3:S391-8.)。今回の調査ではほとんどがART実施2年以上経過している症例であり、ARTによる骨密度への影響は安定している時期にあるものと考えられた。HI