

特集：長期感染に伴うさまざまな問題

HIV 感染者における慢性腎臓病

Chronic Kidney Disease among HIV-Infected Individuals

柳澤 如樹¹⁾, 味澤 篤¹⁾, 安藤 稔²⁾Naoki YANAGISAWA¹⁾, Atsushi AJISAWA¹⁾ and Minoru ANDO²⁾¹⁾ 東京都立駒込病院感染症科, ²⁾ 同 腎臓内科¹⁾ Department of Infectious Diseases and ²⁾ Department of Nephrology, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital

1. はじめに

Human immunodeficiency virus (HIV) 感染者の生命予後は、抗 HIV 薬による多剤併用療法 (antiretroviral therapy: ART) の登場で劇的に改善したが^{1,2)}、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。そのなかでも、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³⁾、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⁴⁾。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⁵⁻⁸⁾。いずれの合併疾患も患者の生活の質と生命予後に密接に関連するものであり、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^{9,10)}。

2. CKD の有病率

HIV 感染者における CKD の有病率は、これまで多くの国々から発表されている。米国、欧州、中国からは、全 CKD ステージ、ステージ 3 以上の有病率はそれぞれ 15.5~23.7% と 3.5~9.7% と報告されている¹¹⁻¹⁴⁾。一方、アフリカ系アメリカ人が多数を占めるサハラ以南のアフリカの国々では、全 CKD 有病率は 6~48.5% と報告されている¹⁵⁾。これは、アフリカ系アメリカ人が白人よりも ESRD に至るリスクが 50 倍も高いことが影響していると考えられる¹⁶⁾。

本邦では、筆者らが全 CKD ステージ、ステージ 3 以上の有病率をそれぞれ 14.9~15.4% と 9.4~9.7% と報告した^{17,18)}、これは単施設約 800 例の解析結果であったため、2011 年に東京都立駒込病院 (以下駒込病院) と東京医科大学病院 (以下東京医大) で共同調査を実施した。両施設で合計 1,482 例 (男性 1,384 例, 女性 98 例, 平均年齢: 44.2 ±

11.4 歳) を対象とした調査結果では、全 CKD の有病率は 12.9% (191/1,482 例)、CKD ステージ 3 以上は 6.7% (100 例) であった¹⁹⁾。また、この調査から CKD 有病率と蛋白尿陽性率は 2 施設間で大きな違いがあることも判明した (図 1)。CKD 有病率の内訳は、駒込病院が 17.9% (148/827 例) で、東京医大が 6.6% (43/655 例) で、駒込病院で有意に高かった。CKD ステージ 3 以上の CKD 有病率も、駒込病院が有意に高かった (9.2% vs. 3.7%)。蛋白尿陽性率は全体で 8.2% であり、CKD 同様、駒込病院で有意に高かった (12.0% vs. 3.8%)。現在、筆者らは厚生労働科学研究費補助金 (エイズ対策研究事業) を受給し、「わが国の HIV 感染者における慢性腎臓病の有病率と予後に関する研究」の一環として、より多くの施設で HIV 感染者の CKD 有病率の調査を実施しており、本邦の HIV-CKD の実態がより明確になることが期待される。

3. CKD の関連因子

HIV 感染者における CKD 関連因子として、一般的に知られている加齢、糖尿病、高血圧症以外にも人種 (アフリカ系アメリカ人)、CD4 陽性リンパ球数低値、tenofovir disoproxil fumarate (TDF) や indinavir 等の抗 HIV 薬の使用などが報告されている^{12,14,20)}。日本人 HIV 感染者を対象とした筆者らの検討でも、CKD は年齢や代謝性障害との関連性が認められた¹⁸⁾。また、前述した駒込病院と東京医大との 2 施設間比較調査でも、患者の年齢分布や糖尿病や高血圧症などの腎臓障害に関連する合併症の合併率の違いが関係する可能性が強く示唆された¹⁹⁾。CKD の関連因子について、多変量ロジスティック解析で得られた結果を表 1 に示す。年齢 (50 歳以上) [odds ratio (OR), 2.81; 95% confidence interval (CI) (2.02~3.92); $p < 0.0001$], 高血圧 [OR, 3.04; 95% CI (2.17~4.26); $p < 0.0001$], 糖尿病 [OR, 2.05; 95% CI (1.15~3.66); $p = 0.0146$] が CKD の関連因子として明らかとなった。HIV 感染者では、同年代の非 HIV 感染者と比較して、高血圧や糖尿病などの合併率が高いことが知られている²¹⁾。同様に、HIV 感染者は非 HIV 感染者と比較して、心筋梗塞

著者連絡先: 柳澤如樹 (〒113-8677 東京都文京区本駒込 3-18-22 東京都立駒込病院感染症科)

2012 年 12 月 27 日受付

の罹患率や心血管系のリスク因子の保有率が高いことが報告されている²²⁾。糖尿病や高血圧などの疾患は、年齢とともに有病率が上昇することが予想されるため、HIV感染

者の高齢化とあわせて、相加的にCKD有病率の上昇に寄与することが考えられる。

4. 本邦での新しいCKD分類

現在、本邦の臨床現場では、2009年に日本腎臓学会から提唱されたCKDステージ分類が頻用されている²³⁾。CKDステージ分類は、ESRDによる透析導入やCVDを発症する前にCKDを早期に発見し、早期治療することにより、進行を抑制し、あるいは寛解導入できるような診療体制を確立することを意図して策定されたものである。しかし、CKDステージ分類は年齢、性別、血清クレアチニン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、蛋白尿の量は加味されていなかった。さまざまな研究報告により、腎臓障害の程度、および今後の腎機能悪化のリスクを評価する上で、蛋白尿 (またはアルブミン尿) の存在はGFR低下以上に重要であることが判明している。蛋白尿の存在は、ESRDのみならず、CVDのリスク因子であり^{24,25)}、かつ、その排泄量が多いほどそのリスクが高くなる²⁶⁾。蛋白尿 (あるいはアルブミン尿) の存在が重要であることが明らかになった

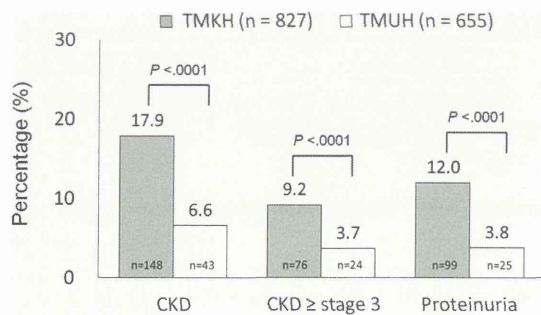


図 1 東京都立駒込病院および東京医科大学病院におけるCKD, CKD≥ステージ3, および蛋白尿の有病率
Prevalence of CKD, CKD>stage 3, and proteinuria in TMKH and TMUH are shown separately. Prevalence is nearly 3-fold higher in TMKH than in TMUH. CKD, chronic kidney disease; TMKH, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital; TMUH, Tokyo Medical University Hospital.

表 1 多変量解析を用いたCKDの関連因子

Variables	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	OR (95% CI)	p-Value	OR (95% CI)	p-Value
Age ≥50 years old	3.95 (2.89-5.40)	<0.0001	2.81 (2.02-3.92)	<0.0001*
Male	0.85 (0.44-1.61)	0.6144	—	—
Hypertension (+)	4.29 (3.13-5.89)	<0.0001	3.04 (2.17-4.26)	<0.0001*
DM (+)	3.88 (2.29-6.59)	<0.0001	2.05 (1.15-3.66)	0.0146*
HCV infection (+)	1.67 (0.90-3.19)	0.1069	—	—
Log CD4 cell count, cells/ μ L	0.44 (0.22-0.86)	0.0160	0.52 (0.25-1.09)	0.0846
Log HIV-RNA level, copies/mL	0.82 (0.65-1.04)	0.1015	—	—

Multivariate logistic regression was adjusted for age (≥ 50 years old), hypertension, DM, and log CD4 cell count, all statistically significant ($p \leq 0.10$) in univariate analysis. Asterisk (*) indicate parameters significantly associated with CKD incidence. CKD, chronic kidney disease; OR, odds ratio; CI, confidence interval; DM, diabetes mellitus; HCV, hepatitis C virus.

表 2 ステージ分類およびリスク・カテゴリー分類を用いたHIV感染者の分類

Stage or risk category	Staging system no, (%)	Risk category system no, (%)
0 (no CKD)	1,263 (87.3)	1,176 (81.2)
1	24 (1.7)	201 (13.9)
2	64 (4.4)	24 (1.7)
3	90 (6.2)	27 (1.9)
4	6 (0.4)	19 (1.3)

CKD, chronic kidney disease.

ことを受けて、Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) は 2011 年に蛋白尿 (またはアルブミン尿) の程度を加味した新しい CKD 分類を提唱した²⁷⁾。この新しい分類は、一般人口において、従来の CKD ステージ分類より予後予測が優れていることが報告されている。2012 年 6 月、日本腎臓学会は、KDIGO の CKD のガイドラインを日本人用に改変した CGA (Cause, C ; GFR, G ; アルブミン尿, A) 分類を発表した (図 2)²⁸⁾。

筆者らは、本邦の HIV 感染者において、CGA 分類を一部改変した Tonelli らのリスク・カテゴリー分類²⁹⁾を用いて、従来のステージ分類と比較検討を実施した。駒込病院と東京医大に通院する HIV 感染者 1,447 例 (男性 1,351 例, 女性 96 例, 平均年齢 44.4 ± 11.5 歳) を対象に、それぞれの分類法を用いて検証した (表 2)³⁰⁾。双方の分類を比較すると、ステージ 2 以上は 160 例 (11%) であったのに対し、リスク・カテゴリー 2 以上は 70 例 (4.9%) と減少した。しかしながら、最重症のステージ 4 は 6 例 (0.4%) であったのに対し、リスク・カテゴリー 4 は 19 例 (1.3%) と約 3 倍増加した。双方の分類の予後予測の優劣を比較するために、それぞれの分類で前向きに調査を実施したところ、アルブミン尿を加味したリスク・カテゴリー分類が優れていることが示唆された^{31,32)}。ただし、CGA 分類やリスク・カテゴリー分類は、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。

5. 蛋白尿やアルブミン尿が予後に与える影響

HIV 感染者でも、非 HIV 感染者同様、蛋白尿の存在は予後不良因子であると報告されている^{33,34)}。同様に、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^{35~37)}。HIV 感染者におけるアルブミン尿の有病率は 8.7~17.8%^{17,38,39)}と報告によって異なるが、アルブミン尿の存在は顕性の蛋白尿の出現リスクとなることが知られている⁴⁰⁾。上記を鑑み、腎臓障害を考えるときには、血清のクレアチニンのみで判断するのではなく、蛋白尿やアルブミン尿の存在を認知することが重要で、早期に腎障害を発見することに努めたい。

日本人 HIV 感染者において、アルブミン尿の排泄量が予後にどのような影響を与えるかを調査するため、駒込病院通院中の 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⁴¹⁾。アルブミン尿を 5 段階に分類し、内訳は以下のようであった : 0~9 mg/g, 45.7% ; 10~19 mg/g, 23.9% ; 20~29 mg/g, 8.3% ; 30~300 mg/g, 16.5% ; >300 mg/g, 5.6%。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。それぞれの群を前向きに 3.5 年後に評価した結果、アルブミン尿の程度は予後と相関し、正常範囲内の排出量 (<30 mg/g) でも、20~29 mg/g は予後不良因子であることが明らかとなった (図 3)。これまでも、筆者らは 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病に関連することを報告した⁴²⁾。同様に、HIV 感染者において 20 mg/g 以上のアルブミン尿は、CVD などの予後不良因子との発生

原疾患		蛋白尿区分		A1	A2	A3
糖尿病		尿アルブミン定量 (mg/日) 尿アルブミン/Cr比 (mg/gCr)	正常	正常	微量アルブミン尿	顕性アルブミン尿
			30未満	30~299	300以上	
高血圧 腎炎 多発性囊胞腎 腎移植 不明 その他		尿蛋白定量 (g/日) 尿蛋白/Cr比 (g/gCr)	正常	正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
			0.15未満	0.15~0.49	0.50以上	
GFR区分 (mL/分/1.73m ²)	G1	正常または高値	≥90			
	G2	正常または軽度低下	60~89			
	G3a	軽度~中等度低下	45~59			
	G3b	中等度~高度低下	30~44			
	G4	高度低下	15~29			
	G5	末期腎不全 (ESKD)	<15			

重症度は原疾患・GFR区分・蛋白尿区分を合わせたステージにより評価する。CKDの重症度は死亡、末期腎不全、心血管死亡発症のリスクを緑色のステージを基準に、黄、オレンジ、赤の順にステージが上昇するほどリスクは上昇する。

図 2 CKD の重症度分類

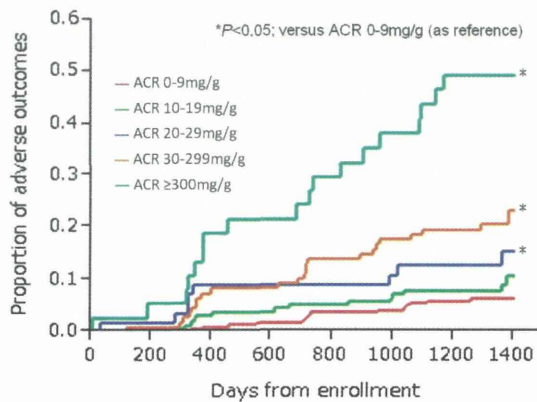


図3 アルブミン尿の排泄量と予後との関連

Adverse outcomes were defined as incidence of all-cause death, cardiovascular disease, and a decrease in renal function (defined as greater than 25% decrement of estimated glomerular filtration rate from baseline). ACR, urinary albumin-to-creatinine ratio.

にも関連していることを報告した^{43,44)}。一般的に認知されているアルブミン尿の排出量は $>30\text{ mg/g}$ 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。

6. 血清シスタチン C

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、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もつ。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能性がある。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^{28,45)}。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 eGFR の正確度が高くなることが期待されている。

血清シスタチン C は、HIV 感染者においても早期腎障害の指標として有用である可能性が指摘され、米国からは血清シスタチン C 値上昇 ($\geq 1.0\text{ mg/L}$) の有病率は 31~42% と報告されている^{46,47)}。筆者らは、おもに日本人 HIV 感染者 788 例を対象とした横断的調査では、血清シスタチン C 値上昇の有病率を 23.3% と報告した¹⁸⁾。本報告では、血清シスタチン C 値の上昇を $\geq 1.0\text{ mg/L}$ ではなく、より低い $\geq 0.9\text{ mg/L}$ と定義したにもかかわらず、米国のそれより低い値であった。有病率の解離については、調査対象とされている患者の人種差や、高血圧や糖尿病などの腎機能に影響を与える基礎疾患の有病率、検査法や試薬の違いなどでの調

整が必要であろう。また、血清シスタチン C は GFR 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点にも注意が必要である^{48~50)}。これらの報告を受けて、筆者らは HIV-RNA の影響を除外するため、HIV-RNA 量が検出限界以下の男性 HIV 感染者 515 例を対象に検討したところ、血清シスタチン C 値上昇 ($\geq 1.0\text{ mg/L}$) の有病率は 8.2% と米国の 1/4 から 1/5 であった⁴³⁾。

血清シスタチン C 値上昇 ($\geq 1.0\text{ mg/L}$) は一般人口のみならず、HIV 感染者においても予後不良因子であることが報告されている^{37,51~53)}。先に述べた筆者らの実施した男性 HIV 感染者を対象に、前向きに 3 年間調査した研究結果では、血清シスタチン C 値の上昇はがんの発症と関連することが示唆された⁴³⁾。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望まれる。

7. HIV 陽性透析患者の特徴

米国では、全透析患者の約 1% が HIV 感染者であることが報告されているが¹⁶⁾、本邦では正確な疫学データはない。日本人 HIV 陽性透析患者の特徴を把握するため、筆者らは駒込病院に通院している HIV 感染者で、ESRD に至った 10 症例を報告した⁵⁴⁾。対象患者は全例男性で、透析導入時の平均年齢は 50.7 ± 9.1 歳、CD4 陽性リンパ球数は $340 \pm 185\text{ cells}/\mu\text{L}$ 、HIV-RNA 量は全例検出限界以下であった。導入時血清クレアチニン値は $6.6 \pm 1.6\text{ mg/dL}$ 、eGFR は $8.7 \pm 2.6\text{ mL}/\text{min}/1.73\text{ m}^2$ であった。ART 開始から透析導入までの平均期間は 8.1 ± 2.9 年であり、ART 開始時に CKD を有した 3 例は、その他の患者よりも 4 年早く透析導入に至った。透析導入後の死亡例は 3 例で 1 例は 3 年後、2 例は数カ月後に死亡した。ART 導入後に糖尿病は 5 例 (50%) から 7 例 (70%)、高血圧症は 3 例 (30%) から 9 例 (90%)、高脂血症は 1 例 (10%) から 6 例 (60%) に増加した。これらの結果から、既存の糖尿病と ART による代謝性合併症の増加が CKD 進行に関係している可能性があることが示唆された。本研究では腎毒性を有する抗 HIV 薬の代表である TDF の内服歴は 1 例もなかった点が特徴的であった。しかし、TDF が本邦で承認されたのが 2004 年であり、現在の抗 HIV 治療ガイドラインでは本邦や米国でも第一選択薬に位置づけられ^{55,56)}、使用例が多いことに鑑みると、TDF と腎障害の関連には今後も注意を払う必要がある。

8. HIV-CKD のマネージメント

CKD という概念は 2002 年に National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF-KDOQI) が提唱し⁵⁷⁾、腎臓病診療に導入されてから 10 年が経過した。さまざまなエビデンスが集積され、本邦では CKD 診療が

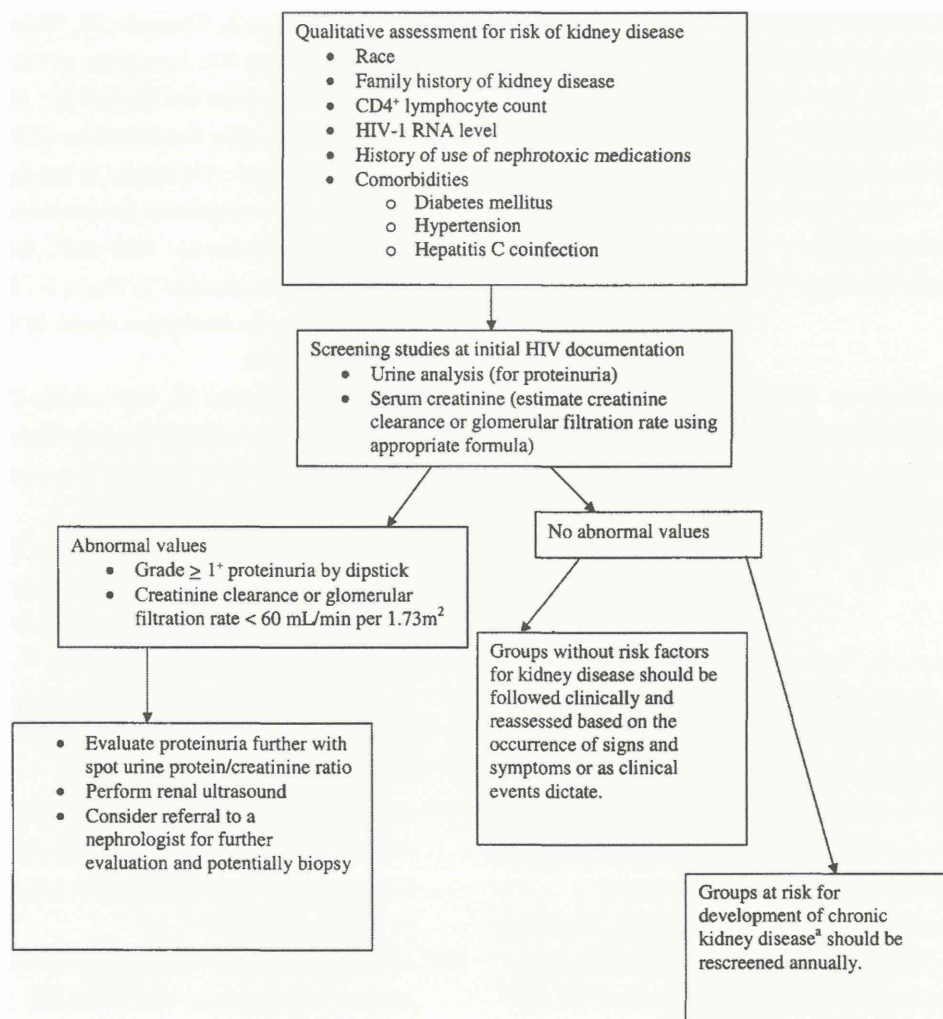


図 4 HIV 感染者における腎臓障害評価のアルゴリズム

Suggested screening algorithm for HIV-related renal diseases. *Groups at risk for chronic kidney disease include individuals of African American race ; individuals with diabetes, hypertension, or hepatitis C virus coinfection ; individuals with CD4+ cell counts < 200 cells/mm³ ; and individuals with HIV RNA levels $> 4,000$ copies/mL.

イド 2012 が現時点で最も新しい。一方、HIV 感染者の CKD に関するガイドラインは、米国感染症学会 (the Infectious Diseases Society of America ; IDSA) が発表しているものの、最新版ははまだ 2005 年に報告されたものである³⁾。同ガイドラインに記載されている HIV-CKD のアルゴリズムを図 4 に示す。その後、蛋白尿やアルブミン尿の重要性や、他にも尿細管障害バイオマーカーを検証した報告が本邦からも報告されている^{58,59)}。今後、ますます重要になっていく HIV 感染者の腎臓障害に関して、新たなエビデンスを盛り込んだガイドラインの改定が望まれる。

9. 今後の展望

厚生労働省エイズ動向委員会は、新規の HIV/AIDS 患者の多くは 20~30 歳代であるが、約 20% は 50 歳以上で発見されていると報告している⁶⁰⁾。そして米国では、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¹⁰⁾。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⁶¹⁾。そのため、HIV 感染者の高齢化に伴い、CKD を合併する患者が増加することが予想される。また、HIV 感染透析患者の一般透析クリニックでの受け入れに困難が生じることなどが一部で問題化しつつあり、厚生労働省疾病対策課の指示で 2010 年 11 月に

日本透析医会・日本透析医学会がワーキング・グループを立ち上げ、「HIV 感染患者透析医療ガイドライン」を上梓した経緯がある⁶²⁾。今後は CKD を合併した HIV 感染者の社会的問題点を含めた検討を加え、広く臨床医に啓蒙していくことが必要である。感染症科医は、HIV 感染者の重要な合併症の一つとして CKD があることをよく認識し、蛋白尿検査を含めた定期的な腎臓病のチェックを行い、必要な場合は速やかに腎臓内科医に紹介することが肝要である²⁸⁾。

謝辞

本稿を執筆するにあたり、東京都立駒込病院感染症科今村顕史先生、菅沼明彦先生に多大なご助言をいただきました。また、本稿で紹介した研究成果の一部は、平成 24 年度厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）を受けて実施したものです。

文 献

- 1) Lohse N, Hansen AB, Pedersen G, Kronborg G, Gerstoft J, Sorensen HT, Vaeth M, Obel N : Survival of persons with and without HIV infection in Denmark, 1995–2005. *Ann Intern Med* 146:87–95, 2007.
- 2) Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries : A collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet* 372 : 293–299, 2008.
- 3) Gupta SK, Eustace JA, Winston JA, Boydston II, Ahuja TS, Rodriguez RA, Tashima KT, Roland M, Franceschini N, Palella FJ, Lennox JL, Klotman PE, Nachman SA, Hall SD, Szczech LA : Guidelines for the management of chronic kidney disease in HIV-infected patients : Recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 40 : 1559–1585, 2005.
- 4) Palella FJ, Jr., Baker RK, Moorman AC, Chmiel JS, Wood KC, Brooks JT, Holmberg SD : Mortality in the highly active antiretroviral therapy era : Changing causes of death and disease in the HIV outpatient study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 43 : 27–34, 2006.
- 5) Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY : Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 351 : 1296–1305, 2004.
- 6) Astor BC, Muntner P, Levin A, Eustace JA, Coresh J : Association of kidney function with anemia : The Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988–1994). *Arch Intern Med* 162 : 1401–1408, 2002.
- 7) Martin KJ, Gonzalez EA : Metabolic bone disease in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 18 : 875–885, 2007.
- 8) Wong G, Hayen A, Chapman JR, Webster AC, Wang JJ, Mitchell P, Craig JC : Association of CKD and cancer risk in older people. *J Am Soc Nephrol* 20 : 1341–1350, 2009.
- 9) Zhao H, Goetz MB : Complications of HIV infection in an ageing population : Challenges in managing older patients on long-term combination antiretroviral therapy. *J Antimicrobial Chemother* 66 : 1210–1214, 2011.
- 10) Mills EJ, Barnighausen T, Negin J : HIV and aging—preparing for the challenges ahead. *N Engl J Med* 366 : 1270–1273, 2012.
- 11) Wyatt CM, Winston JA, Malvestutto CD, Fishbein DA, Barash I, Cohen AJ, Klotman ME, Klotman PE : Chronic kidney disease in HIV infection : An urban epidemic. *AIDS* 21 : 2101–2103, 2007.
- 12) Fernando SK, Finkelstein FO, Moore BA, Weissman S : Prevalence of chronic kidney disease in an urban HIV infected population. *Am J Med Sci* 335 : 89–94, 2008.
- 13) Cheung CY, Wong KM, Lee MP, Liu YL, Kwok H, Chung R, Chau KF, Li CK, Li CS : Prevalence of chronic kidney disease in Chinese HIV-infected patients. *Nephrol Dial Transplant* 22 : 3186–3190, 2007.
- 14) Mocroft A, Kirk O, Gatell J, Reiss P, Gargalianos P, Zilmer K, Beniowski M, Viard JP, Staszewski S, Lundgren JD : Chronic renal failure among HIV-1-infected patients. *AIDS* 21 : 1119–1127, 2007.
- 15) Naicker S, Fabian J : Risk factors for the development of chronic kidney disease with HIV/AIDS. *Clin Nephrol* 74 : S51–S56, 2010.
- 16) Eggers PW, Kimmel PL : Is there an epidemic of HIV Infection in the US ESRD program ? *J Am Soc Nephrol* 15 : 2477–2485, 2004.
- 17) 柳澤如樹, 安藤稔, 菅沼明彦, 今村顕史, 味澤篤 : HIV 感染者における慢性腎臓病の有病率に関する研究. *感染症学雑誌* 84 : 28–32, 2010.
- 18) Yanagisawa N, Ando M, Ajisawa A, Imamura A, Sugauma A, Tsuchiya K, Nitta K : Clinical characteristics of kidney disease in Japanese HIV-infected patients. *Nephron Clin Pract* 118 : c285–c291, 2011.
- 19) 村松崇, 柳澤如樹, 近澤悠志, 清田育男, 四本美保子, 大瀧学, 尾形享一, 萩原剛, 鈴木隆史, 菅沼明彦, 今村顕史, 天野景裕, 山元泰之, 新田孝作, 味澤篤, 福武勝幸, 安藤稔 : 本邦の HIV 感染者における慢性腎臓病の有病率—2 施設での調査結果—。 *感染症学雑誌* 87 : 14–21, 2013.
- 20) Nishijima T, Komatsu H, Gatanaga H, Aoki T, Watanabe K, Kinai E, Honda H, Tanuma J, Yazaki H, Tsukada K, Honda

- M, Teruya K, Kikuchi Y, Oka S : Impact of small body weight on tenofovir-associated renal dysfunction in HIV-infected patients : A retrospective cohort study of Japanese patients. *PLoS One* 6 (7), 2011.
- 21) Guaraldi G, Orlando G, Zona S, Menozzi M, Carli F, Garlassi E, Berti A, Rossi E, Roverato A, Palella F : Premature age-related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population. *Clin Infect Dis* 53 : 1120-1126, 2011.
- 22) Triant VA, Lee H, Hadigan C, Grinspoon SK : Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. *J Clin Endocrinol Metab* 92 : 2506-2512, 2007.
- 23) 日本腎臓学会編 : CKD 診療ガイド 2009. 東京, 東京医学社, pp 16-18, 2009.
- 24) Hallan SI, Ritz E, Lydersen S, Romundstad S, Kvenild K, Orth SR : Combining GFR and albuminuria to classify CKD improves prediction of ESRD. *J Am Soc Nephrol* 20 : 1069-1077, 2009.
- 25) Klausen K, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, Jensen G, Clausen P, Scharling H, Appleyard M, Jensen JS : Very low levels of microalbuminuria are associated with increased risk of coronary heart disease and death independently of renal function, hypertension, and diabetes. *Circulation* 110 : 32-35, 2004.
- 26) Iseki K, Ikemiya Y, Iseki C, Takishita S : Proteinuria and the risk of developing end-stage renal disease. *Kidney Int* 63 : 1468-1474, 2003.
- 27) Levey AS, de Jong PE, Coresh J, El Nahas M, Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, Kasiske BL, Eckardt KU : The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease : a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* 80 : 17-28, 2011.
- 28) 日本腎臓学会編 : CKD 診療ガイド 2012. 東京, 東京医学社, pp 1-4, 2012.
- 29) Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, Manns BJ, James MT, Klarenbach S, Quinn RR, Wiebe N, Hemmelgarn BR : Alberta Kidney Disease N. Using proteinuria and estimated glomerular filtration rate to classify risk in patients with chronic kidney disease : A cohort study. *Ann Intern Med* 154 : 12-21, 2011.
- 30) Muramatsu T, Yanagisawa N, Fukutake K, Yamamoto Y, Ajisawa A, Tsuchiya K, Nitta K, Ando M : Classification of HIV-infected patients with chronic kidney disease by a combination of albuminuria and estimated glomerular filtration rate. 49th ERA-EDTA Congress. 2012, Paris, France. Abstract #FP117.
- 31) Yanagisawa N, Muramatsu T, Yamamoto Y, Nitta K, Ajisawa A, Fukutake K, Ando M : Application of a risk category system combining albuminuria and estimated glomerular filtration rate to HIV-infected individuals. The Infectious Diseases Society of America ID Week. 2012, San Diego, USA. Abstract #1385.
- 32) Yanagisawa N, Ando M, Ajisawa A, Tsuchiya K, Nitta K : Risk category system combined glomerular function with albuminuria has better ability to predict adverse outcomes in HIV-infected men. 49th ERA-EDTA Congress. 2012, Paris, France. Abstract #SAP230.
- 33) Szczech LA, Gange SJ, van der Horst C, Bartlett JA, Young M, Cohen MH, Anastos K, Klassen PS, Svetkey LP : Predictors of proteinuria and renal failure among women with HIV infection. *Kidney Int* 61 : 195-202, 2002.
- 34) Szczech LA, Hoover DR, Feldman JG, Cohen MH, Gange SJ, Gooze L, Rubin NR, Young MA, Cai X, Shi Q, Gao W, Anastos K : Association between renal disease and outcomes among HIV-infected women receiving or not receiving anti-retroviral therapy. *Clin Infect Dis* 39 : 1199-1206, 2004.
- 35) Wyatt CM, Hoover DR, Shi Q, Seaberg E, Wei C, Tien PC, Karim R, Lazar J, Young MA, Cohen MH, Klotman PE, Anastos K : Microalbuminuria is associated with all-cause and AIDS mortality in women with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 55 : 73-77, 2010.
- 36) Choi AI, Li Y, Deeks SG, Grunfeld C, Volberding PA, Shlipak MG : Association between kidney function and albuminuria with cardiovascular events in HIV-infected persons. *Circulation* 121 : 651-658, 2010.
- 37) Choi A, Scherzer R, Bacchetti P, Tien PC, Saag MS, Gibert CL, Szczech LA, Grunfeld C, Shlipak MG : Cystatin C, albuminuria, and 5-year all-cause mortality in HIV-infected persons. *Am J Kidney Dis* 56 : 872-882, 2010.
- 38) Szczech LA, Grunfeld C, Scherzer R, Canchola JA, van der Horst C, Sidney S, Wohl D, Shlipak MG : Microalbuminuria in HIV infection. *AIDS* 21 : 1003-1009, 2007.
- 39) Baekken M, Os I, Sandvik L, Oektedalen O : Microalbuminuria associated with indicators of inflammatory activity in an HIV-positive population. *Nephrol Dial Transplant* 23 : 3130-3137, 2008.
- 40) Szczech LA, Menezes P, Byrd Quinlivan E, van der Horst C, Bartlett JA, Svetkey LP : Microalbuminuria predicts overt proteinuria among patients with HIV infection. *HIV Med* 11 : 419-426, 2010.
- 41) Yanagisawa N, Ando M, Ajisawa A, Tsuchiya K, 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. San Diego, USA. Abstract #4777.
- 42) Ando M, Yanagisawa N, Ajisawa A, Tsuchiya K, Nitta K : Urinary albumin excretion within the normal range is an independent risk for near-term development of kidney disease in HIV-infected patients. *Nephrol Dial Transplant* 26 : 3923-3929, 2011.
- 43) 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* 79 : 362-369, 2013.
- 44) Yanagisawa N, Ando M, Ajisawa A, Tsuchiya K, 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. 2012, San Diego, USA. Abstract #4771.
- 45) Horio M, Imai E, Yasuda Y, Watanabe T, Matsuo S : Collaborators Developing the Japanese Equation for Estimated GFR : GFR Estimation Using Standardized Serum Cystatin C in Japan. *Am J Kidney Dis*. 2012 Aug 11.
- 46) Jones CY, Jones CA, Wilson IB, Knox TA, Levey AS, Spiegelman D, Gorbach SL, Van Lente F, Stevens LA : Cystatin C and creatinine in an HIV cohort : The nutrition for healthy living study. *Am J Kidney Dis* 51 : 914-924, 2008.
- 47) Odden MC, Scherzer R, Bacchetti P, Szczech LA, Sidney S, Grunfeld C, Shlipak MG : Cystatin C level as a marker of kidney function in human immunodeficiency virus infection : the FRAM study. *Arch Intern Med* 167 : 2213-2219, 2007.
- 48) Mauss S, Berger F, Kuschak D, Henke J, Hegener P, Wolf E, Schauseil S, Schmutz G : Cystatin C as a marker of renal function is affected by HIV replication leading to an underestimation of kidney function in HIV patients. *Antivir Ther* 13 : 1091-1095, 2008.
- 49) Jaroszewicz J, Wiercinska-Drapalo A, Lapinski TW, Prokopowicz D, Rogalska M, Parfieniuk A : Does HAART improve renal function? An association between serum cystatin C concentration, HIV viral load and HAART duration. *Antivir Ther* 11 : 641-645, 2006.
- 50) Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D, Hillege HL, de Zeeuw D, Curhan GC, de Jong PE : Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int* 65 : 1416-1421, 2004.
- 51) Peralta CA, Katz R, Sarnak MJ, Ix J, Fried LF, De Boer I, Palmas W, Siscovick D, Levey AS, Shlipak MG : Cystatin C identifies chronic kidney disease patients at higher risk for complications. *J Am Soc Nephrol* 22 : 147-155, 2010.
- 52) Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, Fried LF, Seliger SL, Newman AB, Siscovick DS, Stehman-Breen C : Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N Engl J Med* 352 : 2049-2060, 2005.
- 53) Shlipak MG, Katz R, Sarnak MJ, Fried LF, Newman AB, Stehman-Breen C, Seliger SL, Kestenbaum B, Psaty B, Tracy RP, Siscovick DS : Cystatin C and prognosis for cardiovascular and kidney outcomes in elderly persons without chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 145 : 237-246, 2006.
- 54) 関谷紀貴, 中村裕也, 柳澤如樹, 菅沼明彦, 今村顕史, 味澤篤, 安藤稔 : 末期腎不全に至った HIV 患者 10 症例の臨床的検討. *透析会誌* 43 : 581-586, 2010.
- 55) Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents : March 27, 2012. Available for <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>
- 56) 抗 HIV 治療ガイドライン (2012 年 3 月) 平成 23 年度厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業「HIV 感染症及びその合併症の課題を克服する研究」班. Available for <http://haart-support.jp/>
- 57) K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease : evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 39 : S1-S266, 2002.
- 58) Ando M, Yanagisawa N, Ajisawa A, Tsuchiya K, Nitta K : Kidney tubular damage in the absence of glomerular defects in HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy. *Nephrol Dial Transplant* 26 : 3224-3229, 2011.
- 59) Gatanaga H, Tachikawa N, Kikuchi Y, Teruya K, Genka I, Honda M, Tanuma J, Yazaki H, Ueda A, Kimura S, Oka S : Urinary beta2-microglobulin as a possible sensitive marker for renal injury caused by tenofovir disoproxil fumarate. *AIDS Res Hum Retroviruses* 22 : 744-748, 2006.
- 60) 厚生労働省エイズ動向委員会 : 平成 23 年エイズ発生動向年報. Available for <http://api-net.jfap/orkjp>
- 61) Hallan SI, Dahl K, Oien CM, Grootendorst DC, Aasberg A, Holmen J, Dekker FW : Screening strategies for chronic kidney disease in the general population : follow-up of cross sectional health survey. *BMJ* 333 : 1047, 2006.
- 62) HIV 感染患者透析医療ガイドライン策定グループ. HIV 感染患者透析医療ガイドライン. Available for <http://www.jstd.or.jp/jstd/19.html>

本邦の HIV 感染者における慢性腎臓病の有病率 —2 施設での調査結果—

¹⁾ 東京医科大学病院臨床検査医学科, ²⁾ 東京都立駒込病院感染症科, ³⁾ 同 腎臓内科, ⁴⁾ 東京女子医科大学第四内科

村松 崇¹⁾ 柳澤 如樹²⁾⁴⁾ 近澤 悠志¹⁾ 清田 育男¹⁾
 四本美保子¹⁾ 大瀧 学¹⁾ 尾形 享一¹⁾ 萩原 剛¹⁾
 鈴木 隆史¹⁾ 菅沼 明彦²⁾ 今村 顕史²⁾ 天野 景裕¹⁾
 山元 泰之¹⁾ 新田 孝作⁴⁾ 味澤 篤²⁾ 福武 勝幸¹⁾
 安藤 稔³⁾⁴⁾

(平成 24 年 6 月 4 日受付)

(平成 24 年 9 月 4 日受理)

Key words: HIV, chronic kidney disease, comorbidity

要 旨

背景: 抗 HIV 療法によって Human immunodeficiency virus (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. 欧米諸国と異なり, 本邦では HIV 感染者の CKD に関する臨床研究は少なく, その有病率や関連因子については不明な点が多い.

対象・方法: 2011 年に東京都立駒込病院および東京医科大学病院を定期受診した HIV 感染者 1,482 例 (男性 1,384 例, 女性 98 例; 平均年齢 44.2±11.4 歳) を対象とした. 血清クレアチニン濃度から糸球体濾過値を計算し, 尿試験紙法による蛋白尿を測定し, CKD ステージ分類を行った. 高血圧と糖尿病の合併率, および腎毒性を有する抗 HIV 薬である tenofovir disoproxil fumarate (TDF) の使用率を調査した. CKD 発症の関連因子を, 多変量ロジスティック解析を用いて解析した.

結果: 対象者の CD4 陽性リンパ球数は $487 \pm 216/\mu\text{L}$ で, 80.5% が HIV-RNA 検出限界以下であった. 抗 HIV 薬は 90.2% で使用されており, そのうち TDF の使用率は 61.5% であった. CKD 全ステージの有病率は 12.9% で, 蛋白尿陽性は 8.2% であった. 全 CKD ステージ, CKD ステージ 3 以上, 蛋白尿の有病率は, いずれも東京都立駒込病院で約 3 倍高値であった ($p < .0001$). 平均年齢, 高血圧, 糖尿病合併率は, 東京都立駒込病院で 47 歳, 32.9%, 5.7%, 東京医科大学病院で 40 歳, 10.0%, 3.5% と前者が有意に高かった. 多変量ロジスティック解析では, 年齢, 高血圧や糖尿病の有無が CKD 発症と有意に関連していた.

結論: 両施設における HIV 感染者の CKD 有病率は 12.9% であったが, 施設間で大きな差が見られた. 年齢分布や糖尿病, 高血圧合併率の違いが関連している可能性が推察された.

[感染症誌 87: 14~21, 2013]

緒 言

Human immunodeficiency virus (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¹⁾²⁾, 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³⁾, 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⁴⁾. 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^{5)~8)}. 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⁹⁾¹⁰⁾.

HIV 感染者の CKD 有病率は, 米国で 15.5%~23.7% で¹¹⁾¹²⁾, 中国で 16.8% と報告されている¹³⁾. 本邦では, 筆者らが CKD の有病率を 14.9~15.4% と報告した

別刷請求先: (〒113-8677) 東京都文京区本駒込 3-18-22
 東京都立駒込病院感染症科 柳澤 如樹

Table 1 Baseline demographic and clinical characteristics

	Total	TMKH	TMUH
Patients, no.	1,482	827	655
Age, years	44.2 ± 11.4	47.3 ± 11.9*	40.3 ± 9.4
Age ≥ 50 years, no. (%)	422 (28.5)	323 (39.1)*	99 (15.1)
Men, no. (%)	1,384 (93.4)	750 (90.7)*	634 (96.8)
Japanese	1,413 (95.3)	782 (94.6)	631 (96.3)
Hypertension (+), no. (%)	337 (22.7)	272 (32.9)*	65 (10.0)
DM (+), no. (%)	67 (4.5)	47 (5.7)*	20 (3.5)
Current smoking (+), no. (%)	547 (36.9)	291 (35.2)	256 (39.1)
HBV (+), no. (%)	92 (6.2)	58 (7.0)	34 (5.2)
HCV (+), no. (%)	67 (4.5)	25 (3.0)*	42 (6.4)
CD4 cell count, cells/μL	487 ± 216	473 ± 210*	506 ± 222
Undetectable HIV-RNA level, no. (%)	1,193 (80.5)	707 (85.9)*	486 (74.2)
Log HIV-RNA level, copies/mL	1.89 ± 0.78	1.79 ± 0.64*	2.02 ± 0.91
Patients receiving ART, no. (%)	1,337 (90.2)	773 (93.5)*	564 (86.1)
Current TDF use, no. (%)	822 (61.5)	478 (61.8)	344 (61.0)
Serum creatinine, mg/dL	0.81 ± 0.20	0.82 ± 0.20*	0.80 ± 0.14
eGFR, mL/min/1.73m ²	85.4 ± 18.5	82.6 ± 17.9*	88.9 ± 18.6
Proteinuria, no. (%)	121 (8.2)	99 (12.0)*	25 (3.8)

Data are expressed as mean ± standard deviation. TMKH, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital; TMUH, Tokyo Medical University Hospital; DM, diabetes mellitus; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; ART, antiretroviral therapy; TDF, tenofovir disoproxil fumarate; eGFR, estimated glomerular filtration rate. Proteinuria defined as ≥ 1+ on urine dipstick. Asterisk (*) indicate significant difference between the 2 cohorts (p < 0.05).

が¹⁴⁾¹⁵⁾, 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. そこで, 本研究は本邦の HIV 感染者における CKD の有病率をより正確に把握するため, 多数の HIV 感染者を診療する東京都立駒込病院および東京医科大学病院の最新データを用いて, 2 施設で共同調査を行った.

対象と方法

2011 年 2 月から 6 月までの期間中に, 東京都立駒込病院感染症科 (以下駒込病院) および東京医科大学病院臨床検査医学科 (以下東京医大) に定期通院した HIV 感染者 1,482 例 (駒込病院 827 例, 東京医大 655 例) を対象とした横断的解析を行った. 本研究は, 駒込病院および東京医大の倫理委員会の承認を得たものである.

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. 血清クレアチニン濃度測定には酵素法を用いた (駒込病院: イアトロ LQ CRE (A) II, 三菱化学メディエンス, 東京; 東京医大: L タイプワコー CRE・M, 和光純薬工業, 大阪). 蛋白尿は両施設でウロペーパー αIII を用いて, 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/1.73 m²) = 194 × Serum creatinine^{-1.094} × Age^{-0.287} × 0.739 (if female)]¹⁶⁾. CKD の分類は, 米国腎臓財団の定めた

KDOQI ステージ分類を適用した¹⁷⁾.

腎臓障害と関連の深いとされる高血圧, 糖尿病, ウイルス性肝炎の有無を, 診療録を用いて後方視的に調査した. 高血圧は, 収縮期血圧 ≥ 140 mmHg または拡張期血圧 ≥ 90 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. B 型肝炎は HBs 抗原陽性, C 型肝炎は HCV 抗体陽性とした. また, 腎毒性を有する tenofovir disoproxil fumarate (TDF) の使用率も調査した¹⁸⁾.

施設間コホートの 2 群間比較の解析には, 連続数は Student's t 検定, 比率は χ^2 検定を用いた. また, CKD の関連因子を検討するため, 多変量ロジスティック解析を実施した. それぞれの因子に対して, オッズ比 (odds ratio: OR) と 95% 信頼区間 (95% confidence interval; 95% CI) を算出した. 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.

結果

1. 対象患者の特徴およびそれらの 2 施設間比較

両施設で対象となった患者の背景と検査結果を Table 1 に示す. CD4 陽性リンパ球数は 487 ± 216/μL で, 80.5% が HIV-RNA 量検出限界以下であった. 抗 HIV 薬は 90.2% で使用されており, そのうち TDF の使用率は 61.5% であった. TDF の使用率は駒込病院で