

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

性アルブミン尿 (300 mg/gCr以上) が55例 (2.8%) あった。

対象患者をCGA分類で評価した結果を表2、3に示す。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。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%)

D) 考察

CGA分類は、蛋白尿またはアルブミン尿の程度を加味した分類であるため、従来のCKDステージ分類より予後予測が的確で、適切な時期に腎臓専門医に紹介することができる可能性をもつ。試験紙法による蛋白尿の測定は簡便で、かつ、安価であるため、スクリーニング検査に適している。

原病が糖尿病である場合、糸球体障害をより詳細に反映するアルブミン尿の測定が確立されている。一方、HIV感染者においても、アルブミン尿の存在は顕性蛋白尿の出現リスクであり (HIV Med 2010;11:419-426)、予後不良因子でもあることが報告されている (Am J Kidney Dis. 2010;56:872-82、J Acquir Immune Defic Syndr. 2010;55:73-7、Circulation. 2010;121:651-8)。現時点では、HIV感染者における腎障害のスクリーニング検査として、尿試験法による蛋白尿の測定

が推奨されているが (Clin Infect Dis 2005, 40:1559-1585)、今後アルブミン尿の有用性に関しては更に検証する必要がある。

E) 結論

本邦のHIV感染者における蛋白尿 (>1+) およびアルブミン尿 (≥ 30 mg/g) の有病率は、それぞれ8.9%と14.5%であった。CGA分類におけるハイリスク群の有病率は、アルブミン尿を使用すると上昇した。

F) 健康危険情報

特になし

G) 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
Yanagisawa, N., Muramatsu, T., Koibuchi, T., Inui, A., Ainoda, Y., Naito, T., Yamamoto, Y., Nitta, K., Ajisawa, A., Fukutake, K., Iwamoto, A., Ando, M. Prevalence of chronic kidney disease among HIV-infected individuals in Japan: a multicenter study based on the 2012 KDIGO classification. The Infectious Diseases Society of America ID Week. October 2-6, 2013, San Francisco, USA.

表 1. 患者背景

患者数	1976
年齢, (歳)	44.5 ± 11.5
男性, 人(%)	1852 (93.7)
高血圧, 人(%)	484 (24.5)
糖尿病, 人(%)	142 (7.2)
現在の喫煙, 人(%)	656 (33.2)
B型肝炎, 人(%)	106 (5.4)
C型肝炎, 人(%)	92 (4.7)
ヘモグロビン, g/dL	14.6 ± 1.42
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 ± 0.55
eGFR, mL/min/1.73 m ²	82.1 ± 18.9
蛋白尿 (≥1+), 人(%)	176 (8.9)*
1+	119 (6.0)
2+	36 (1.8)
3+	21 (1.1)*
アルブミン尿 (≥30mg/g), 人(%)	287 (14.5%)
<29mg/g	1689 (85.5)
30-299mg/g	232 (11.7)
≥300mg/g	55 (2.8)
ART使用患者, 人(%)	1794 (90.8)
CD4陽性リンパ球数, /μL	486 ± 215
HIV-RNA量< 400 cp/mL, 人(%)	1773 (89.7)
HIV-RNA量< 50 cp/mL, 人(%)	1666 (84.3)

*透析中の患者8例を含む

表 2. HIV 感染者における CGA 分類の適用

[A] アルブミン尿を使用した分類

GFR grade	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	A1	A2	A3
G1	≥ 90	529 (26.8%)	51 (2.6%)	7 (0.4%)
G2	60 - 89	1044 (52.8%)	140 (7.1%)	15 (0.8%)
G3a	45 - 59	107 (5.4%)	29 (1.5%)	12 (0.6%)
G3b	30 - 44	8 (0.4%)	9 (0.5%)	6 (0.3%)
G4	15 - 29	1 (0.1%)	3 (0.2%)	7 (0.4%)
G5	< 15	0 (0.0%)	0 (0.0%)	8 (0.4%)*

[B] 蛋白尿を使用した分類

GFR grade	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	A1	A2	A3
G1	≥ 90	551 (27.9%)	36 (1.8%)	0 (0.0%)
G2	60 - 89	1112 (56.3%)	83 (4.2%)	4 (0.2%)
G3a	45 - 59	125 (6.3%)	21 (1.1%)	2 (0.1%)
G3b	30 - 44	9 (0.5%)	11 (0.6%)	3 (0.2%)
G4	15 - 29	3 (0.2%)	4 (0.2%)	4 (0.2%)
G5	< 15	0 (0.0%)	0 (0.0%)	8 (0.4%)*

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のステージを基準に、黄、橙、赤の順にステージが上昇するほどリスクは上昇する。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) と定義する。蛋白尿の排泄量は正常 ([A1] ±以下)、軽度 ([A2] 1+ ~ 2+)、高度 ([A3] 3+ 以上) と定義する。*透析中の患者 8 例を含む

表 3. アルブミン尿と蛋白尿を用いた CGA 分類の場合の CKD 有病率の比較検討

CGA 分類	緑	黄	橙	赤
アルブミン尿を使用, 人(%)	1573 (79.6)	298 (15.1)	59 (3.0)	46 (2.3)
蛋白尿を使用, 人(%)	1663 (84.2)	244 (12.3)	34 (1.7)	35 (1.8)

アルブミン尿を用いた場合、蛋白尿を用いた場合と比較してハイリスク群 (CGA 分類、橙 + 赤) の有病率は増加した (5.3% versus 3.5%)。