

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 感染者における慢性腎臓病の有病率 -2 施設での調査結果-

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：抗 HIV 療法によって 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。我々は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 1482 例（男性 1384 例、女性 98 例）を対象とした横断的研究を実施した。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。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。施設間の差は、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。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。

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：山元 泰之、東京医科大学病院臨床検査医学科 准教授；味澤 篤、東京都立駒込病院感染症科 部長；安藤 稔、東京都立駒込病院腎臓内科 部長

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。本邦では、CKD の有病率が 15.4%（Nephron Clin Pract. 2011;118:c285-91）と報告されているが、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、我々は本邦の HIV 感染者

A) 研究目的

HIV 感染者の CKD 有病率は、米国で 15.

におけるCKDの有病率をより正確に把握するため、東京都立駒込病院(以下駒込病院)および東京医科大学病院(以下東京医大)のデータを用いて、2施設で共同調査を行った。

B) 研究方法

2011年2月から6月までの期間中に、駒込病院および東京医大に定期通院したHIV感染者1482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。

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)、三菱化学メディエンス株式会社、東京;東京医大:Lタイプワコー CRE・M、和光純薬工業株式会社、大阪)。蛋白尿は両施設でウロペーパー α 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/1.73m²) = 194 × Serum creatinine^{-1.094} × Age^{-0.287} × 0.739 (if female)]。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。

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。

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。

(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、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。

C) 研究結果

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

査結果を表1に示す。CD4陽性リンパ球数は $487 \pm 216/\mu\text{L}$ 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61.8%、東京医大で61.0%と統計学的有意差を認めなかった。CKDの関連因子である高血圧の有病率は、駒込病院で32.9%、東京医大で10.0%と、駒込病院で有意に高かった ($P = <.0001$)。同様に、糖尿病の有病率は5.7%と3.5%で、駒込病院で有意に高かった ($P = 0.0155$)。B型肝炎の有病率は、駒込病院で7.0%、東京医大で5.2%と有意差は認めなかった ($P = 0.1488$) が、C型肝炎の有病率は3.0%と6.4%で、東京医大で有意に高かった ($P = 0.0018$)。全体の平均年齢は 44.2 ± 11.4 歳であったが、駒込病院で有意に高かった (47.3 ± 11.9 歳 versus 40.3 ± 9.4 歳、 $P <.0001$)。駒込病院は40歳代に、東京医大は30歳代に患者数のピークを認めた。駒込病院では50歳代以上が全体の39.1% (323例) を占め、内訳は50歳代20.1% (166例)、60歳代15.4% (127例)、70歳代以上3.6% (30例) であった。一方、東京医大は50歳代以上が全体の15.1% (99例) で、内訳は50歳代10.2% (67例)、60歳代4.0% (26例)、70歳代以上0.9% (6例) であった。年齢階級別の分布を図1に示す。40歳代以外の年齢階級分布では、2施設間の患者数で有意差を認めた ($P < 0.01$)。

2. CKD有病率およびその2施設間比較

CKDの有病率は全体で12.9% (191例)

であった(表2)。内訳は駒込病院が17.9% (148例) で、東京医大が6.6% (43例) で、駒込病院で有意に高かった。CKDステージ3以上は全体で6.7% (100例) であり、駒込病院が有意に高かった (9.2% versus 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% versus 3.8%) (図2)。

3. CKD関連因子の検討

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3に示した。施設間有意差を認めた年齢、性別、高血圧、糖尿病、C型肝炎、CD4陽性リンパ球数、HIV-RNA量を交絡因子とした。単変量解析で $P \leq 0.10$ の因子は、年齢、高血圧、糖尿病、log CD4陽性リンパ球数であった。これらを交絡因子として多変量解析を実施したところ、年齢(50歳以上) [OR, 2.81; 95% CI (2.02 - 3.92); $P <.0001$]、高血圧 [OR, 3.04; 95% CI (2.17 - 4.26); $P <.0001$]、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。

D) 考察

本研究では駒込病院と東京医大に通院するHIV感染者を対象として、全体のCKDの有病率(12.9%)を明らかにした。また、予後や合併症発症に独立した関連を持つと予想される蛋白尿の有病率は8.2%であった。駒込病院と東京医大で全CKDステージ、ステージ3以上、蛋白尿の有病率を比較したところ、いずれも駒込病院では

有意差をもって約3倍高率であった。また、高齢者比率、性別、抗HIV薬使用率、CD4陽性リンパ球数、HIV-RNA量および高血圧、糖尿病、C型肝炎の合併率にも2群間に有意差を認めた。

CKDの有病率が施設間で異なった理由として、患者年齢分布の違いがあげられる。**表1**で示したように、50歳以上の患者が占める割合が駒込病院では39.1%と、東京医大の15.1%と比較して、有意に高かった。今回の調査では、東京医大のCKDの有病率は駒込病院と比較して有意に低かったものの、今後高齢化によって年齢構成が変化し、有病率が増加する可能性が示唆される。

CKDの有病率の違いは、腎機能悪化のリスク因子の保有率の違いも関連していることが示唆された。糖尿病と高血圧の合併率は、駒込病院で有意に高かった。HIV感染者の糖尿病や高血圧などの合併率は、10歳年齢が高い、非HIV感染者の合併率と同等であると報告されている（Clin Infect Dis. 2011;53:1120-6）。糖尿病や高血圧などの疾患は、年齢と共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、相乗効果的にCKD有病率の上昇に寄与することが考えられる。

E) 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。

F) 健康危険情報

特になし

G) 研究発表

1. 論文発表

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 2013;87(1),14-21.

2. 学会発表

特になし

表1. 対象患者の基礎データ

	総数	駒込病院	東京医大
患者数	1482	827	655
年齢	44.2 ± 11.4	47.3 ± 11.9*	40.3 ± 9.4
年齢 ≥ 50 歳 (%)	422 (28.5)	323 (39.1)*	99 (15.1)
男性 (%)	1384 (93.4)	750 (90.7)*	634 (96.8)
日本人 (%)	1413 (95.3)	782 (94.6)	631 (96.3)
高血圧 (%)	337 (22.7)	272 (32.9)*	65 (10.0)
糖尿病 (%)	67 (4.5)	47 (5.7)*	20 (3.5)
現在の喫煙 (%)	547 (36.9)	291 (35.2)	256 (39.1)
B 型肝炎 (%)	92 (6.2)	58 (7.0)	34 (5.2)
C 型肝炎 (%)	67 (4.5)	25 (3.0)*	42 (6.4)
CD4 陽性リンパ球数, /μL	487 ± 216	473 ± 210*	506 ± 222
VL 検出感度以下 (%)	1193 (80.5)	707 (85.9)*	486 (74.2)
抗 HIV 薬内服率 (%)	1337 (90.2)	773 (93.5)*	564 (86.1)
TDF 内服率 (%)	822 (61.5)	478 (61.8)	344 (61.0)
血清クレアチニン, mg/dL	0.81 ± 0.20	0.82 ± 0.20*	0.80 ± 0.14
eGFR, mL/min/1.73 m ²	85.4 ± 18.5	82.6 ± 17.9*	88.9 ± 18.6
蛋白尿 (%)	121 (8.2)	99 (12.0)*	25 (3.8)

VL, viral load; TDF, tenofovir disoproxil fumarate; eGFR, estimated glomerular filtration rate. 蛋白尿は試験紙法で 1+以上と定義した。*有意差あり ($P < 0.05$)。

表2. HIV感染者におけるCKDステージ分類

CKD ステージ	例数(%)
0 (CKD なし)	1291 (87.1)
1	24 (1.6)
2	67 (4.5)
3	94 (6.3)
4	6 (0.4)
5	0 (0)
CKD ステージ 1 - 5	(191) 12.9
CKD ステージ 3 以上	(100) 6.7

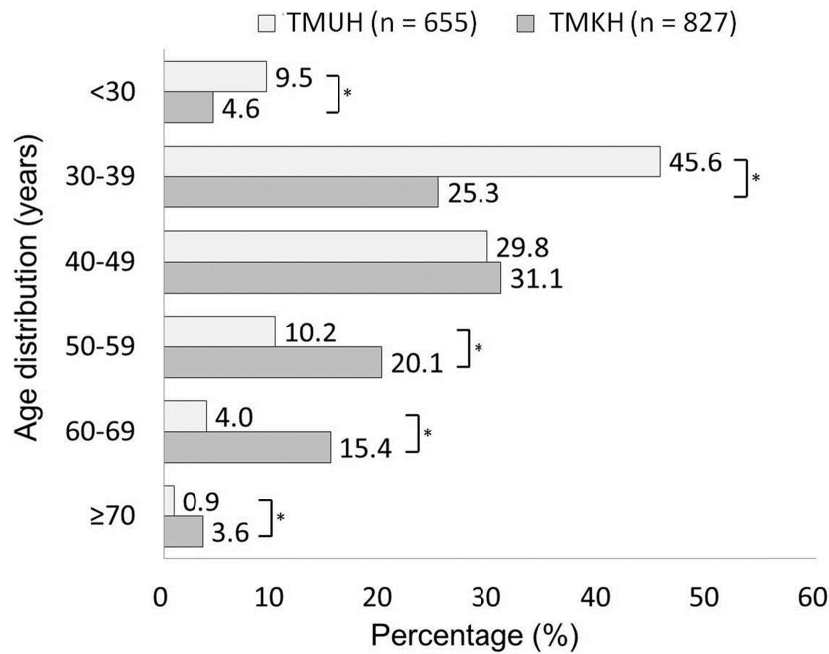
CKD, chronic kidney disease.

表3. 多変量解析を用いた CKD の関連因子

独立変数	単変量解析		多変量解析	
	OR (95% CI)	P 値	OR (95% CI)	P 値
年齢 ≥ 50歳	3.95 (2.89 - 5.40)	<.0001	2.81 (2.02 - 3.92)	<.0001*
男性	0.85 (0.44 - 1.61)	0.6144	-	-
高血圧	4.29 (3.13 - 5.89)	<.0001	3.04 (2.17 - 4.26)	<.0001*
糖尿病	3.88 (2.29 - 6.59)	<.0001	2.05 (1.15 - 3.66)	0.0146*
C型肝炎	1.67 (0.90 - 3.19)	0.1069	-	-
Log CD4数, /μL	0.44 (0.22 - 0.86)	0.0160	0.52 (0.25 - 1.09)	0.0846
Log VL, copies/mL	0.82 (0.65 - 1.04)	0.1015	-	-

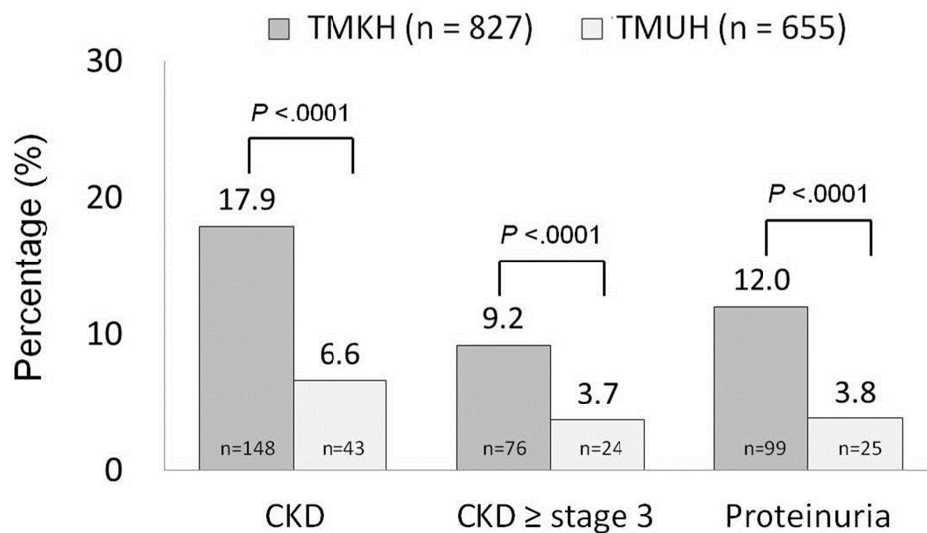
CKD, chronic kidney disease; OR, odds ratio; CI, confidence interval; VL, viral load. 多変量解析では、年齢、高血圧、糖尿病が CKD の関連因子であることが明らかになった。 *有意差あり ($P < 0.05$)。

図 1. 対象患者の年齢分布



TMKH, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital; TMUH, Tokyo Medical University Hospital.

図 2. 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



CKD, chronic kidney disease; TMKH, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital; TMUH, Tokyo Medical University Hospital.