

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経時的変化

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

研究要旨：HIV 感染者における慢性腎臓病（chronic kidney disease：CKD）は HIV 感染者の高齢化や治療の長期化に伴い増加が危惧されている。東京都立駒込病院および東京医科大学病院における HIV 感染者の CKD 有病率には大きな差が認められ、受診者の年齢層や合併症の有病率による影響と考えられた。東京医科大学病院における CKD 有病率は低い傾向にあったが、今後の増加が懸念されたため、1 年間の経時的変化を追い、CKD 有病率の増加と関連する要因について検討を行った。594 例（男性 577 例、女性 17 例）が該当し、CKD 有病率は 1 年間で 6.4%から 9.3%に上昇した。血清クレアチニンや血清シスタチン C を基にした推算糸球体濾過量（estimated glomerular filtration rate：eGFR）に関しては有意な低下を認め、CKD の増加に影響したと考えられた。持続蛋白尿陽性例や尿中アルブミンに関しては、1 年間において変化は認めなかった。1 年の間に新規に CKD を発症した症例と CKD 非発症の群で比較を行い、新規 CKD 発症例では高齢で高血圧や糖尿病を合併する症例が有意に多かった。抗 HIV 療法（ART）や tenofovir disoproxil fumarate（TDF）に関しては関連が指摘できなかった。HIV 感染者の高齢化に伴い、CKD 有病率は急激に増加している現状が明らかとなった。高血圧や糖尿病などの生活習慣病の対策が重要であると考えられた。

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

A) 研究目的

治療の長期化および生命予後の改善に伴い、HIV感染者のCKDは重要な合併症と考えられている。感染者の高齢化によりCKDは今後更に大きな問題となることが危惧されている。HIV感染者のCKDに関する本邦の報告は少なく、その実態および経年的な変化については不明である。昨年発表した調査（感染症誌 87:14-21;2013）

では東京都立駒込病院（以下駒込病院）および東京医科大学病院（以下東京医大）におけるHIV感染者のCKD有病率は12.9%であり、2施設間の比較でも駒込病院が17.6%、東京医大が6.6%と大きな差が認められた。この理由として、駒込病院が東京医大よりも年齢層の高い集団であること、高血圧や糖尿病の合併症が多いことが考えられ、CKD有病率の差につながっていたものと考えられた。東京医大におけるHIV感染者の有病率は全世界的な報告から比較しても低いですが、感染者の高齢化に伴い、増加が予想される状態である。今回我々は、

東京医大のHIV感染者でCKDに関する経時的な変化を評価した。有病率の変化と関連する因子を検討した。

B) 研究方法

東京医科大学病院を定期通院しているHIV感染者で慢性腎臓病の調査に同意が得られた症例のうち、2011年5-9月および2012年6-10月の期間に血液・尿検査を実施した症例594例（男性577例、女性17例）を対象とした。血清クレアチニン、血清シスタチンC、尿蛋白および尿中アルブミン値を評価した。日本腎臓学会が提唱する推算糸球体濾過量（estimated glomerular filtration rate：eGFR）推算式を使用して、血清クレアチニンによるeGFR（eGFRcr）を推定した[eGFRcr（mL/min/1.73m²）= 194 × Serum creatinine^{-1.094} × Age^{-0.287} × 0.739（if female）]。血清シスタチンCによるeGFR（eGFRcys）は男性ではeGFRcys =（104 × Serum Cys-C^{-1.019} × 0.996^{Age}）- 8、女性はeGFRcys =（104 × Serum Cys-C^{-1.019} × 0.996^{Age} × 0.929）- 8を使用した。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。慢性腎臓病との関連が指摘されている高血圧、糖尿病、脂質異常症、B型肝炎・C型肝炎ウイルスの合併について診療録を参照し評価した。高血圧は、収縮期血圧 ≥ 140mmHgまたは拡張期血圧 ≥ 90mmHg、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。HIVの治療に関しては抗HIV療法（antiretroviral therapy；ART）実施の割合、またCKDとの関連が指摘されるtenofovir disoproxil fumarate（TDF）やritonavirをブーストしたプロテアーゼ阻害剤（PI/r）の使用の割合について調査した。

1年間の変化の比較の解析には、連続変数はStudent's t検定、名義変数はχ²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. 対象症例の特徴および1年間の変化

2011年の時点での年齢の中央値は39（21-78）歳であった。CD4陽性リンパ球数の中央値は532.8/μL、HIV-RNA量50コピー/mL未満の症例は524例（88%）であった。ARTは550例（93%）で実施しており、TDF使用は337例（ART実施の61.3%）、PI/r使用は265例（ART実施の48%）に認められた。合併症としては高血圧が61例（10.3%）、糖尿病が19例（3.2%）認められた。喫煙者は107例（31.0%）であ

り、HBs抗原陽性は34例（6.0%）、HCV抗体陽性は27例（4.5%）であった。

CKD有病率およびCKDステージ3以上症例の有病率、持続蛋白尿陽性例の変化を図1に示す。CKD有病率は38例（6.4%）から55例（9.3%）と増加していた（ $P = 0.066$ ）。CKDステージ3以上の症例は22例（3.7%）から41例（5.9%）と増加していた（ $P = 0.014$ ）。持続蛋白尿を認めた症例は23例（3.9%）、22例（3.7%）と変化はなかった。eGFRの変化を図2に示す。eGFR_{cr}の中央値は86.1mL/min/m²から82.5mL/min/m²と低下していた（ $P < 0.001$ ）。eGFR_{cys}の中央値は116.1mL/min/m²から109.8mL/min/m²と低下していた（ $P < 0.001$ ）。

尿中アルブミンは515例（87%）で連続して測定されており、図3に示した。A1（<30mg/gCr）に該当した症例が455例から461例、A2（30-299mg/gCr）が49例から45例、A3（≥300mg/gCr）が11例から9例であり変化は認めなかった。

2. 新規発症CKDと非発症例の比較

1年の経過で新規にCKDを発症した症例と非CKD発症例を比較した結果を表1に示す。新規CKD発症例は非CKD発症例と比較して高齢（45.9歳 versus 40.5歳）であり、高血圧（31% versus 7%）や糖尿病（19% versus 2%）の合併症が有意に多かった。脂質異常症（34% versus 17%）について有意差は認めなかったが新規CKD発症例で有病率が高い傾向がみられた。ARTIに関して新規CKD発症例は全例で実施されていたが、TDF使用は非CKD発症例で多く、PI_r使用は非CKD発症例

では少ないものの有意差は認めなかった。

D) 考察

本研究では東京医大のHIV感染者におけるCKD有病率の1年間における変化を調査した。CKD有病率は1年間で6.4%から9.3%と急激に上昇している現状が明らかとなった。CKDステージ3以上の症例は3.7%から6.9%と増加し有意差を認めた。日本人における加齢による腎機能低下は年間 0.36mL/minと報告されている（Hypertens Res 2008;31:433-41）。加齢のみの変化と比べeGFR低下が顕著であり、HIV感染者の集団では一般人口と比較してeGFR低下を加速させる要因があることが示唆された。一方で蛋白尿やアルブミン尿については1年の経過では変化は認めなかった。

また、新規にCKDを発症した症例と非発症例で比較し関連する因子を検討したところ、CKD新規発症を認めた症例では高齢・高血圧や糖尿病の合併が有意に多かった。有意差は認めなかったが、脂質異常症も多い傾向がみられた。一方でTDF使用に関してはCKD新規発症例で有意に少ない結果となった。当院では腎機能障害発生時のTDF変更に関しては統一した基準は設定しておらず、担当医が適宜変更している現状にある。eGFR低下とともにTDF中止し他剤に変更する症例が多いことから、今回の研究ではCKD新規発症例でTDF使用症例が少ない結果となったと考えられた。高齢化が進むHIV感染者の中でCKDは増加しており、今後も更に増加する可能性が考えられた。HIV感染症は施設に

より患者構成が異なるが、高齢化が進むことによるCKD有病率の増加は、東京医大に限定されず他施設でも起こり得るものと思われる。高血圧や糖尿病などの合併症の管理が重要である可能性が示唆された。

エイズ学会学術集会、熊本。

E) 結論

東京医大におけるHIV感染者のCKD有病率は国外および駒込病院と比較して低い状態であるが、急激に上昇していた。eGFRの低下が顕著であり、蛋白尿やアルブミン尿に関しては1年間の経過では大きな変化はなかった。新規発症例では高血圧および糖尿病の有病率が高く、CKD発症に強く関与している可能性が示唆された。

F) 健康危険情報

特になし

G) 研究発表

1. 論文発表

特になし

2. 学会発表

村松崇、山元泰之、一木昭人、近澤悠志、備後真登、塩塚美歌、丹羽一貴、清田育男、四本美保子、大瀧学、尾形享一、萩原剛、鈴木隆史、天野景裕、福武勝幸. 当科における HIV 感染者の慢性腎臓病の有病率および腎関連検査の経時的変化. 27回日本

表 1 . 非 CKD 症例と新規 CKD 発症例の比較

	新規 CKD 発症 (n=26)	非 CKD (n=525)	P 値
年齢	45.9	40.5	0.007
BMI	24.8	23.3	0.088
高血圧	8 (31%)	40 (7%)	<0.001
糖尿病	5 (19%)	10 (2%)	<0.001
脂質異常症	9 (34%)	88 (17%)	0.142
喫煙	7 (27%)	165 (31%)	0.742
HBs 抗原陽性	1 (4%)	31 (6%)	0.698
HCV 抗体陽性	0 (0%)	25 (5%)	0.191
ART 実施	26 (100%)	472 (89%)	0.088
現在の TDF 使用	10 (38%)	298 (57%)	0.067
現在の PI/r 使用	14 (54%)	235 (45%)	0.364

図1 .2011年と2012年における慢性腎臓病・慢性腎臓病 stage3・持続蛋白尿症例の比較

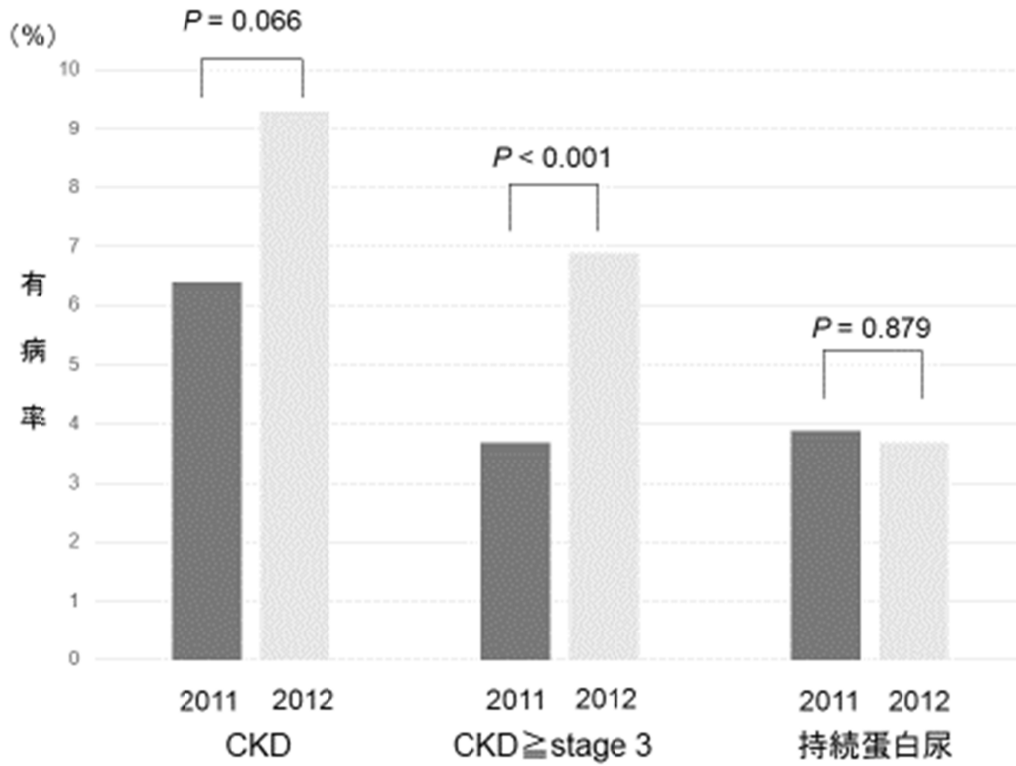
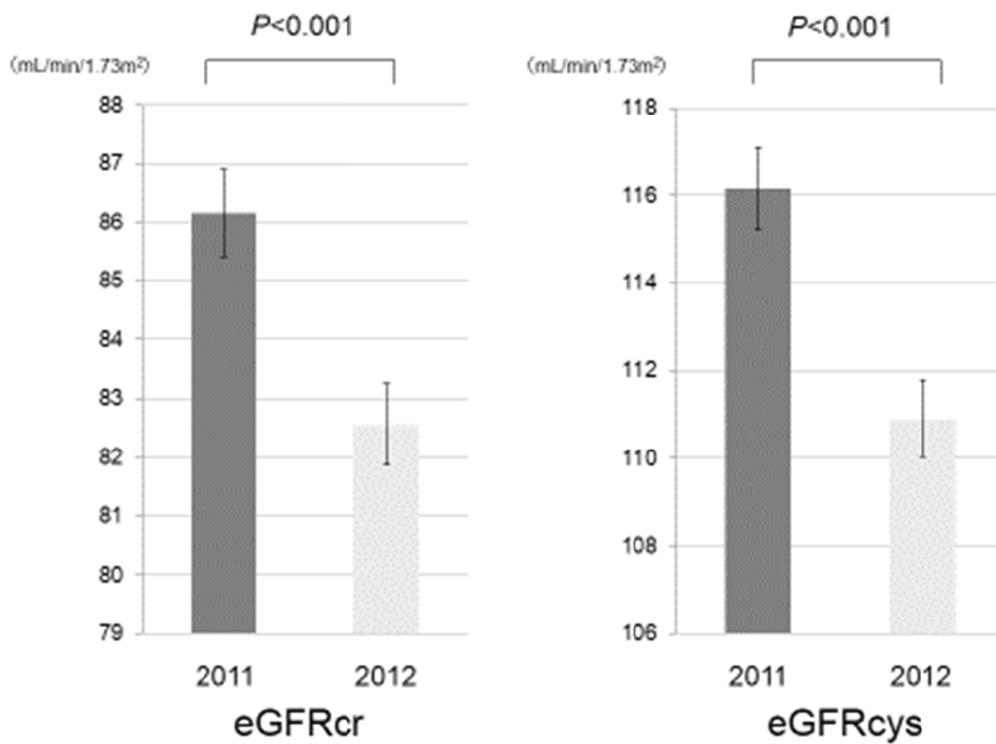


図 2 . 2011 年と 2012 年の eGFRcr、eGFRcys 中央値の変化



eGFRcr: 血清クレアチンを基にした糸球体濾過量推算値

eGFRcys: 血清シスタチン C を基にした糸球体濾過量推算値

図3 . 2011年と2012年におけるアルブミン尿症例数の変化

