

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 CGA 分類を用いた慢性腎臓病と予後の解析

研究代表者 柳澤 如樹 東京都立駒込病院感染症科 医員

研究要旨：2012年6月から慢性腎臓病（CKD）の重症度分類は、主に推算糸球体濾過量（eGFR）によるもの（ステージ分類）から eGFR と蛋白尿（またはアルブミン尿）を組み合わせたもの（CGA 分類）に変更された。ステージ分類と CGA 分類のいずれが HIV 感染 CKD 患者の予後予測に優れているかは検討されていない。HIV 感染者 661 例を対象に、ステージ分類と CGA 分類を用いて、複合アウトカム（総死亡、心血管障害、腎機能低下）発症の有無を 4 年間前方視的に調査した。複合アウトカム発症は、ステージ分類と CGA 分類の高リスク群と低リスク群で層別化し、Kaplan-Meier 生存曲線を求め、有意差を Log-rank test 法で検定した。また、複合アウトカムに対する各分類の危険率（hazard ratio; HR）を Cox 比例ハザードモデルにより計算した。ステージ ≥ 3 および CGA 分類 \geq 橙 + 赤（高リスク群）はそれ未満の低リスク群と比較して、複合アウトカム発症率は有意に増加した。Cox モデルでは“CGA 分類の高リスク群であること”のみが、複合アウトカム発症と有意に関連していた（HR = 1.92；95%信頼区間、1.04 - 3.43、 $P = 0.0386$ ）。CGA 分類は、ステージ分類よりも高い確度で HIV 感染 CKD 患者の予後を予測できる可能性がある。

研究分担者：安藤 稔、東京都立駒込病院腎臓内科 部長；味澤 篤、東京都立駒込病院感染症科 部長

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、2009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）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な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。しかし、ステージ分類とCGA分類のいずれがHIV感染CKD患者の予後予測に優れているかは検討されていない。

B) 研究方法

東京都立駒込病院に定期通院している HIV 感染者 661 例(男性 598 例、女性 63 例、平均年齢: 46.4 ± 11.6 歳)を対象に、複合アウトカム[総死亡、心血管障害(CVD) または腎機能低下(25%以上の eGFR 低下)]の発症を 4 年間前方視的に調査した。採血で血清 Cr 濃度を測定し、検尿でアルブミン尿の排泄量を検査した。ステージ分類は、「CKD 診療ガイド 2009」(日本腎臓学会編)の記載に従った。アルブミン尿 30mg/gCr 以上を「腎障害あり」と定義した。CGA 分類は「CKD 診療ガイド 2012」(日本腎臓学会編)の記載に従い、eGFR を 6 区分〔[G1]90 以上、[G2]60 ~ 89、[G3a] 45 ~ 59、[G3b]30 ~ 44、[G4]15 ~ 29、[G5]15 未満 (mL/min/1.73m^2)〕、アルブミン尿を 3 区分(正常 [A1], 30 mg/gCr 未満; 微量 [A2], $30 - 299\text{ mg/gCr}$; 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。

GFR は、日本腎臓学会が作成した推算式を用いた $[\text{eGFRcr} (\text{mL/min/1.73m}^2) = 194 \times \text{Serum}$

$\text{creatinine}^{-1.094} \times \text{Age}^{-0.287} \times 0.739$ (if female)。

ステージ分類および CGA 分類のアウトカム予測能を比較した。アウトカム発症は、高リスク群(ステージ分類、ステージ ≥ 3 ; CGA 分類、赤 + 橙)と低リスク群(ステージ分類、ステージ ≤ 2 、CGA 分類、緑 + 黄)で 2 つに層別し、Kaplan-Meier 生存曲線を求め、有意差を Log-rank test で検定した。アウトカム発症に対する高リスク群のハザード比(HR)を年齢、合併症、HIV コントロール指標で調整し、多変量 Cox 回帰分析により計算した。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)

倫理性的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ものである。

C) 研究結果

対象となった患者背景を表1に示す。対象患者661例の平均年齢は46.4歳で、90.5%が男性であった。高血圧と糖尿病の有病率はそれぞれ18.8%、6.7%、喫煙率は51.9%であった。また、B型肝炎、C型肝炎の罹患率はそれぞれ6.8%、4.1%であった。CD4陽性リンパ球数は $411 \pm 204/\mu\text{L}$ で、81.7%がHIV-RNA量検

出限界以下(<50 copies/mL)であった。抗HIV薬は90.2%で使用されていた。

ステージ分類、およびCGA分類を用いたCKDの有病率を表2に示す。ステージ分類を用いた場合、高リスク群(ステージ3以上)の有病率は8.5%であった。一方、CGA分類を用いた場合、緑、黄、オレンジ、赤の各ステージにおける有病率は、それぞれ74.0%、17.5%、5.9%、2.6%であった。高リスク群(赤+橙)の有病率はステージ分類同様、8.5%であった。

観察期間中、82例(12.4%)が複合アウトカムを発症した。内訳は腎機能低下が最も多く、60例(73.2%)で認められた。またこの60例中、5例がCVDを発症した。総死亡とCVDは、共に16例で認められた。ステージ分類で高リスク群に分類された56例中、12例がアウトカムを発症した。同様に、CGA分類で高リスク群に分類された54例中、20例がアウトカムを発症した。ステージ分類とCGA分類のいずれもが、高リスク群は低リスク群と比較して、累積アウトカム発症率は時間経過とともに有意に増加したが、Log-rank検定でのP値は異なった(ステージ分類: 21.4% versus 11.6%, $P=0.0224$; CGA分類: 37.0% versus 10.2%; $P < 0.001$) (図1)。多変量Cox回帰分析では、CGA分類での高リスク群は、アウトカム発症と有意に関連した($HR = 1.92$; 95%信頼区間、1.03 – 3.43, $P = 0.0386$) (表3)。一方、ステージ分類での高リスク群は、単変量解析では有意差を示したものの(2.01 [1.04 – 3.57], $P = 0.0394$)、多変量解析で

は有意差を示さなかった(0.94 [0.46 – 1.76], $P = 0.8525$)。

D) 考察

一般人口同様、HIV感染者においても蛋白尿やアルブミン尿の排泄量を評価することは重要である。Wyattらは、1547例の女性HIV感染者におけるコホート研究で、アルブミン尿は予後不良因子であることを報告した(*J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010;55:73-7)。同様に、Choiらはアルブミン尿の存在は心血管障害の発病との関連性を報告した(*Circulation.* 2010;121:651-658)。

CGA分類は、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できる可能性をもつ。今回の我々の結果は、CGA分類がHIV感染者においても有用である可能性を強く示唆するものである。一方、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(*Clin Infect Dis* 2005, 40:1559-1585)。そのため、アルブミン尿を使用したCGA分類の有用性に関しては、更なる検証が必要である。

E) 結論

CGA分類は、ステージ分類よりも高い確度でHIV感染CKD患者の予後を予測できる可能性がある。

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

1. Yanagisawa, N., Muramatsu, T., Yamamoto, Y., Nitta, K., Ajisawa, A., Fukutake, K., and 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. October 17-21, 2012, San Diego, USA.
2. Yanagisawa, N., Ando, M., Ajisawa, A., Tsuchiya, K., and 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. May 24-27, 2012, Paris, France.
3. 安藤稔、柳澤如樹、原正樹、味澤篤、土谷健、新田孝作. HIV 感染者における慢性腎臓病 CGA 分類と

その有用性の検証. 第 56 回日本腎臓学会、2013、東京.

4. 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 CGA 分類を用いた慢性腎臓病と予後の解析. 第 26 回日本エイズ学会学術集会総会、2012、横浜.

表1. 患者背景

患者数	661
ART 使用患者, 人(%)	596 (90.2)
年齢, (歳)	46.4 ± 11.6
男性, 人(%)	598 (90.5)
高血圧, 人(%)	124 (18.8)
糖尿病, 人(%)	44 (6.7)
現在の喫煙, 人(%)	343 (51.9)
B 型肝炎, 人(%)	45 (6.8)
C 型肝炎, 人(%)	27 (4.1)
CD4 陽性リンパ球数, / μ L	411 ± 204
HIV-RNA 量 < 400 cp/mL, 人(%)	576 (87.1)
HIV-RNA 量 < 50 cp/mL, 人(%)	540 (81.7)
血清クレアチニン, mg/dL	0.81 ± 0.27
eGFR, <60 mL/min/1.73 m ²	56 (8.5)
蛋白尿 (≥ 1+), 人(%)	66 (10.0)
アルブミン尿 (≥30mg/g), 人(%)	148 (22.4)
<29mg/g	513 (77.6)
30-299mg/g	109 (16.5)
≥300mg/g	39 (5.9)
ヘモグロビン, g/dL	14.4 ± 1.63
血清アルブミン, g/dL	4.42 ± 0.30
総コレステロール, mg/dL	195.9 ± 42.8
中性脂肪, mg/dL	218.3 ± 168.8
CRP, mg/dL	0.36 ± 0.98

表 2. HIV 感染者における CKD 分類 (A : ステージ分類、B : CGA 分類)

[A]

ステージ	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	人数 (%)
0	-	489 (74.0)
1	≥ 90	39 (5.9)
2	60 - 89	77 (11.6)
3	30 - 59	49 (7.4)
4	15 - 29	7 (1.1)
5	< 15	0 (0.0)
1-5	-	172 (26.0)
≥ 3	-	56 (8.5)

[B]

GFR 区分	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	正常 [A1]	微量 [A2]	顕性 [A3]
G1	≥ 90	208 (31.5)	32 (4.8)	7 (1.1)
G2	60 - 89	281 (42.5)	62 (9.4)	15 (2.3)
G3a	45 - 59	22 (3.3)	15 (2.3)	7 (1.1)
G3b	30 - 44	2 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.4)
G4	15 - 29	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (1.1)
G5	< 15	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

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、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。アルブミン尿の排泄量は正常 (30 mg/gCr未満)、微量 (30 - 299 mg/gCr)、顕性 (300 mg/gCr以上) と定義する。緑、黄、オレンジ、赤の各ステージにおける有病率は、それぞれ74.0%、17.5%、5.9%、2.6%であった。

表 3. アウトカム発症に対する各変数のハザード比

変数	単変量解析		多変量解析	
	HR (95%CI)	P value	HR (95%CI)	P value
年齢, 歳	1.04 (1.02-1.06)	0.0002	1.02 (0.99-1.04)	0.1765
高血圧 (+)	1.55 (0.92-2.50)	0.0970	1.20 (0.69-2.01)	0.4982
糖尿病 (+)	6.40 (3.81-10.4)	<0.0001	2.91 (1.53-5.35)	0.0013
B型肝炎 (+)	0.50 (0.12-1.33)	0.1827	-	-
C型肝炎 (+)	2.13 (0.83-4.49)	0.1092	-	-
総コレステロール, mg/dL	1.005 (1.001-1.011)	0.0174	1.003 (0.998-1.007)	0.2780
CRP, mg/dL	1.21 (1.07-1.32)	0.0064	1.12 (0.97-1.23)	0.1062
Log CD4数, cells/ μ L	0.23 (0.14-0.38)	<0.0001	0.28 (0.17-0.48)	<0.0001
Log HIV-RNA量, cp/mL	1.09 (0.88-1.32)	0.4046	-	-
高リスク群 (CGA分類)	4.27 (2.52-6.95)	<0.0001	1.92 (1.04-3.43)	0.0386

アウトカム発症に対する高リスク群のハザード比 (HR) を年齢、HIV非関連合併症の有無、HIVコントロール指標で調整した多変量Cox回帰分析により計算。単変量解析でP<0.10であった変数を、多変量解析に組み込んだ。

図1. ステージ分類とCGA分類の予後予測能の比較

