

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 感染者におけるアルブミン尿の排泄量とその予後との関連

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：腎臓障害を評価する際は、血清クレアチニン値による推定糸球体濾過量だけでなく、蛋白尿やアルブミン尿の排泄量を考慮することが重要である。近年、HIV 感染者のアルブミン尿は予後不良因子であることが報告されている。一方、本邦の HIV 感染者では、アルブミン尿の排泄量とその予後との関連については不明な点が多い。この点を検証するために、我々は東京都立駒込病院に定期通院する HIV 感染者 661 例を対象に、3.5 年間の前向き調査を実施した。アルブミン尿の排泄量は 5 段階に分類した（0 - 9 mg/gCr、10 - 19 mg/gCr、20 - 29 mg/gCr、30 - 300 mg/gCr、> 300 mg/gCr）、アウトカムを総死亡、心血管障害の発症、腎機能低下と定義した。これらのアウトカムの発症をアルブミン尿の排泄量で層別化し、Kaplan-Meier 生存曲線を求め、有意差を Log-rank test で検定した。アルブミン尿の排泄量が 0 - 9 mg/gCr を基準とした場合、20 - 29 mg/gCr 以上の排泄量はアウトカムの発症と有意に関連していることが明らかとなった。一般的にアルブミン尿は「排泄量 30 mg/gCr 以上」と定義されているが、HIV 感染者の場合は、アルブミン尿の基準域を改めて検証する必要があるかもしれない。

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

一般人口において、蛋白尿の存在は、末期腎不全（end-stage renal disease: ESRD）のみならず、心血管障害（cardiovascular disease: CVD）のリスク因子であり、かつ、その排泄量が多いほどそのリスクが高くなることが知られている。HIV 感染者でも同様に、蛋白尿の存在は予後不良因子であると報告されている。また、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。腎臓障害を考える際には、血清クレアチニン（Cr）値による推定糸球体濾過量（estimated glomerular filtration rate: eGFR）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ある。

欧米からは、HIV感染者におけるアルブミン尿の存在は予後不良因子であることが報告されている。一方、本邦ではHIV感染者におけるアルブミン尿が予後に与える影響を検証した報告はない。今回我々は、本邦のHIV感染者におけるアルブミン

尿の排泄量と予後との関連を明らかにするために、前向き調査を実施した。

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)を対象とした前向き調査を実施した。アルブミン尿の排泄量を0-9 mg/gCr、10-19 mg/gCr、20-29 mg/gCr、30-300 mg/gCr、>300 mg/gCrの5段階に分類した。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。アウトカムの発症を、アルブミン尿の排泄量で層別化し、Kaplan-Meier生存曲線を求め、有意差をLog-rank testで検定した。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

対象となった患者の基礎データを表1に示す。また、アルブミン尿を5段階に分類したところ、内訳は以下のようであった:0-9 mg/gCr、45.7%;10-19 mg

/gCr、23.9%;20-29 mg/gCr、8.3%;30-300 mg/gCr、16.5%;>300 mg/gCr、5.6% (表2)。アルブミン尿30 mg/gCr以上の有病率は22.1%であった。それぞれの群を前向きに3.5年後に評価した結果、アルブミン尿の存在は予後と関連していることが明らかとなった。正常範囲内のアルブミン尿排出(<30 mg/gCr)でも、20-29 mg/gCr以上の排泄量は、0-9 mg/gCrの群と比較して、アウトカムの発症と有意に関連していた(図1)。

D) 考察

今回我々は、HIV感染者におけるアルブミン尿の存在は、予後と関連していることを明らかにした。一般的に認知されているアルブミン尿の排出量の基準は>30 mg/gCrであるが、本研究では正常域であっても高値(20-29 mg/gCr)であれば、予後と有意に関連することが示唆された。

本研究におけるアルブミン尿の有病率(30 mg/g以上)は22.1%で、我々が2011年に報告した17.8%(Nephron Clin Pract. 2011;118:c285-91)より上昇が認められた。双方の数値を単純に比較することはできないが、今後HIV感染者の生命予後の改善に伴いCKD患者が増加することで、アルブミン尿の有病率も上昇していくことが予想される。

我々は、これまで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、腎臓障害の発症に関連することを報告した(Nephrol Dial Transplant 2011;26:3224-9)。一般的に認知されているアルブミン尿の排出量は30 mg/

gCr以上であるが、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。

E) 結論

本邦のHIV感染者において、アルブミン尿の排泄量と予後との関連について明らかにした。正常域のアルブミン尿の排泄量でも、20 - 29 mg/gCrの排泄量は予後不良因子となりうることが示唆された。

F) 健康危険情報

特になし

G) 研究発表

1. 論文発表

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. 2013 May;79(5):362-9.

2. 学会発表

Yanagisawa, N., Ando, M., Ajisawa, A., Tsuchiya, K., and 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. November 1-4, 2012, S

an Diego, USA.

Yanagisawa, N., Ando, M., Ajisawa, A., Tsuchiya, K., and 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. November 1-4, 2012, San Diego, USA

表 1. 対象患者の基礎データ

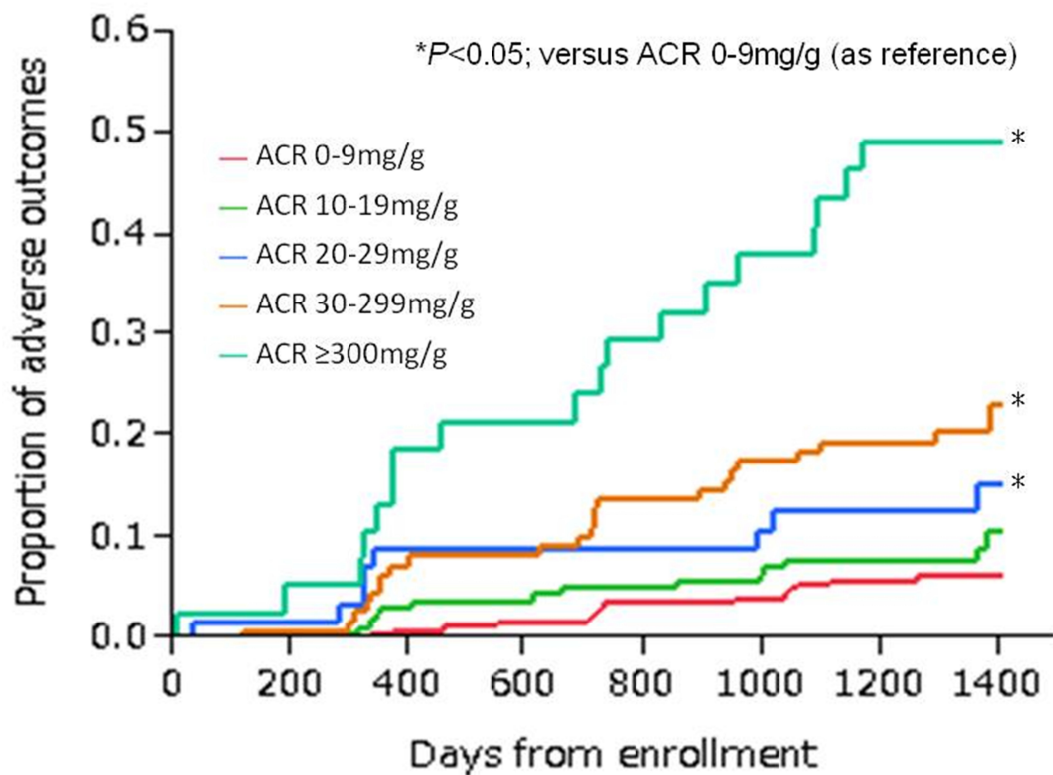
患者数	661
抗 HIV 薬内服率(%)	90.2
年齢(歳)	46.4 ± 11.6
男性 (%)	598 (90.5)
高血圧 (%)	124 (18.8)
糖尿病 (%)	44 (6.7)
現在の喫煙 (%)	343 (51.9)
B 型肝炎 (%)	45 (6.8)
C 型肝炎 (%)	27 (4.1)
CD4 陽性リンパ球数, / μ L	411 ± 204
VL < 400 copies/mL (%)	576 (87.1)
VL 検出限界以下(%)	540 (81.7)
血清クレアチニン, mg/dL	0.81 ± 0.27
eGFR, mL/min/1.73 m ²	85.3 ± 19.6
ヘモグロビン, g/dL	14.4 ± 1.63
血清アルブミン, g/dL	4.4 ± 0.3
総コレステロール, mg/dL	196 ± 43
中性脂肪, mg/dL	218 ± 169
CRP, mg/dL	0.36 ± 0.98

eGFR, estimated glomerular filtration rate; VL, HIV-RNA level.

表 2. アルブミン尿の有病率

アルブミン尿の排泄量	%
0 - 9 mg/gCr	45.7
10 - 19 mg/gCr	23.9
20 - 29 mg/gCr	8.3
30 - 300 mg/gCr	16.5
> 300 mg/gCr	5.6
> 30 mg/gCr	22.1

図1. アルブミン尿の程度と予後との関連



ACR: urinary albumin-to-creatinine ratio