

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 感染者における血清シスタチン C 値が予後に与える影響

研究分担者 安藤 稔 東京都立駒込病院腎臓内科 部長

**研究要旨：** HIV 感染者の高齢化によって、慢性腎臓病は重要な合併症となりつつある。血清シスタチン C は腎臓障害以外に、慢性炎症を反映することが知られている。慢性炎症はがんをはじめ、さまざまな病態の発症に関連している可能性がある。血清シスタチン C 値とがん発症の関連を検討するために、HIV ウイルス量が良好にコントロールされた 520 例の男性 HIV 感染者を対象とした 3 年間の前向き調査を実施した。アウトカムをがんの発症と定義し、血清シスタチン C 値の上昇の有無 ( $\geq 1.0$  mg/L または  $< 1.0$  mg/L) で層別化し、Kaplan-Meier 生存曲線を求めた。また、これらのアウトカムに対するハザード比を Cox 比例ハザードモデルにより計算した。全例が観察期間を終了し、がんは 14 例 (2.7%) に発症した。Kaplan-Meier 曲線では、血清シスタチン C 値の上昇が、がんの発症と有意に関連していた。血清シスタチン C 値上昇のハザード比は 3.56 (95%信頼区間：1.08 - 11.2、 $P = 0.0408$ ) であった。血清シスタチン C 値の上昇は、ウイルス量が良好にコントロールされている男性 HIV 感染者では、がん発症と関連していることが示唆された。

**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：** 味澤 篤、東京都立駒込病院感染症科 部長

### A) 研究目的

血清シスタチン C は、非糖鎖性のアミノ酸 120 残基からなる分子量 13.36 kD の一本鎖ポリペプチドで、腎機能を評価する上で有用な検査である。血清シスタチン C は、筋肉量や肝機能障害の有無などに影響を受けにくいという特徴を持つ。そのため、血清シスタチン C は早期腎障害の指標として血清クレアチニンより有用である可

能性がある。

血清シスタチン C は早期腎障害の指標のみならず、慢性炎症を反映することが報告されている。慢性炎症は、がんやその他の病態の発症と密接に関連していることが知られている。HIV 感染者における血清シスタチン C 値の上昇は予後不良因子であることが報告されているが、いまだ不明な点が多い。

### B) 研究方法

東京都立駒込病院に定期通院する 520 例の男性 HIV 感染者 (平均年齢  $47.6 \pm 11.4$  歳) を対象に、3 年間の前向き調査を实

施した。対象者は全例抗HIV薬を内服しており、HIV-RNA量は検出限界以下にコントロールされていた。対象者の血清シスタチンC値と、がんの発症（アウトカム）との関連を調査した。アウトカムの発症を、血清シスタチンC値の上昇の有無（ $\geq 1.0$  mg/L、または $< 1.0$  mg/L）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。また、これらのアウトカムに対するハザード比（hazard ratio: HR）と95%信頼区間（95% confidence interval; 95% CI）をCox比例ハザードモデルにより計算した。単変量解析を実施した後に、 $P \leq 0.10$ であった独立変数を選択し、多変量解析を実施した。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。

### C) 研究結果

対象患者の基礎データを表1に示す。血清シスタチンC値は $0.80 \pm 0.26$  mg/Lで、 $1.0$  mg/L以上は47例（9.0%）で認められた。全例が3年の観察期間を終了した。観察期間中、がんは14例（2.7%）で発病し、10例が死亡した（うち4例はがんで死亡）。大腸がんが4例と最も多く認められた。その他、肺がん（3例）、膵がん（1例）、

胆管がん（1例）、咽頭がん（1例）、頬粘膜がん（1例）、精巣がん（1例）、舌がん（1例）、肝がん（1例）、ホジキンリンパ腫（1例）が認められた。このうち1例は、2種類のがんを合併した。

図1は血清シスタチンC値の上昇の有無で層別化し、Kaplan-Meier生存曲線を求めたものである。血清シスタチンC値の上昇は、がんの発症と有意に関連していた。単変量解析を実施した結果、年齢、血清アルブミン、血清シスタチン値の上昇、CRPが $P \leq 0.10$ であった。これらの独立因子を用いて多変量解析した結果、血清シスタチンC値上昇とがんの発症に関連が認められた[HR 3.56(95% CI:1.06 - 11.2、 $P = 0.0408$ )]。

### D) 考察

今回我々は、HIV-RNA量が良好にコントロールされた男性HIV感染者における血清シスタチンC値上昇（ $\geq 1.0$  mg/L）は、がんの発症と関連していることを示した。これまで、血清シスタチンC値と心血管障害との関連性は報告されていたが（Circulation. 2010;121:651-8）、がんとの関連性を示したのは本報告が初である。

本コホートにおける血清シスタチンC値上昇の有病率は9.0%であった。我々は以前血清シスタチンC上昇の有病率を23.3%と報告した（感染症学雑誌2010;84:28-32）。ただし、同報告では、血清シスタチンC値の上昇を $\geq 1.0$  mg/Lではなく、より低い $\geq 0.9$  mg/Lと定義し、かつ、HIV-RNA量の値は考慮されてい

かった。HIV 感染者において血清シスタチン C を測定する際は、HIV-RNA 量に十分注意が必要である。

血清シスタチン C 値は糸球体濾過量以外にも、炎症や HIV-RNA 増幅にも影響されて上昇する可能性があるとして報告されている (Kidney Int 2004;65:1416-21, Antivir Ther 2008;13:1091-5)。本研究では HIV-RNA 量の影響を除外するため、HIV-RNA 量が検出限界以下の HIV 感染者を対象にした。また本研究では、炎症のマーカーである CRP の値が、多変量解析で有意差を示さなかった。

日本腎臓学会は CKD 診療ガイド 2012 において、日本人に適応可能な血清シスタチン C を用いた eGFR の推算式を提唱した。この推算式を、従来の血清クレアチニン値による推算式をあわせることで、より推定糸球体濾過量の正確度が高くなることが期待されている。ただし、これは一般人口を対象としている計算式である。HIV 感染者における血清シスタチン C 値の有用性に関しては、新規の eGFR の推算式への適応も含め、今後もさらなる検討が必要である。

## E) 結論

HIV 感染者において、血清シスタチン C 値の上昇 ( $\geq 1.0$  mg/L) はがんの発症と関連してい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

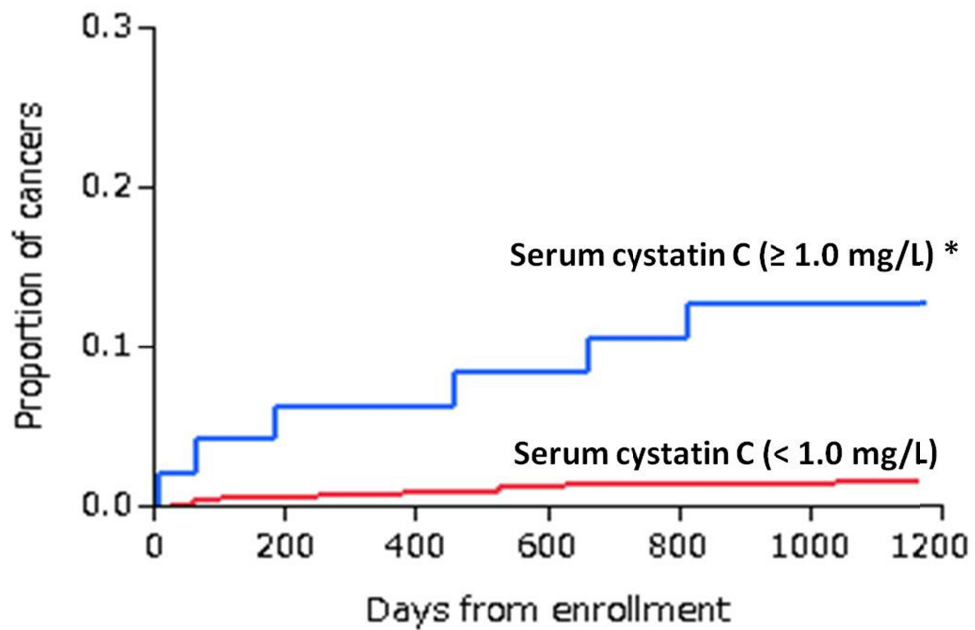
### 1. 論文発表

Yanagisawa, N., Ando, M., Tsuchiya, K., and Nitta, K. HIV-infected men with an elevated level of serum cystatin C have a high likelihood of developing cancers. J Antivir Antiretrovir 2012;4(2):38-4.

### 2. 学会発表

特になし

**図 1 : 血清シスタチン C 値の上昇とがんの発症との関連性**



Cumulative number of cancer patients

n=0    n=6    n=8    n=10    n=12    n=13    n=14

Cumulative number of non-cancer deaths

n=0    n=0    n=3    n=4    n=4    n=6    n=6

Number of patients for analysis at the time of each days from enrollment

n=520    n=514    n=509    n=506    n=504    n=501    n=500

血清シスタチン C の上昇は 1.0 mg/L 以上と定義した。Log-rank test で検定し、両群間に有意差を認めた ( $P < .0001$ )。

**表 1. 対象患者の基礎データ**

	<b>全体 (n=520)</b>	<b>がん (+) (n=14)</b>	<b>がん (-) (n=506)</b>
年齢(歳)	47.6 ± 11.4	60.6 ± 11.1*	47.2 ± 11.2
高血圧 (%)	125 (24.0)	4 (28.6)	121 (24.2)
糖尿病 (%)	41 (7.9)	1 (7.1)	40 (8.0)
現在の喫煙 (%)	303 (58.7)	9 (64.3)	294 (58.7)
B 型肝炎 (%)	38 (7.3)	0 (0)	38 (7.6)
C 型肝炎 (%)	24 (4.6)	2 (14.3)	22 (4.4)
CD4 陽性リンパ球数, / $\mu$ L	439 ± 208	364 ± 203	441 ± 208
血清アルブミン, g/dL	4.44 ± 0.30	4.15 ± 0.38*	4.44 ± 0.30
総コレステロール, mg/dL	198 ± 43	169 ± 37*	199 ± 43
eGFR, mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	84.0 ± 20.5	68.9 ± 28.1*	84.4 ± 20.1
eGFR < 60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	48 (9.2)	3 (21.4)	45 (9.0)
血清シスタチン C $\geq$ 1.0 mg/L	47 (9.0)	6 (42.9)*	41 (8.2)
平均血清シスタチン C, mg/L	0.80 ± 0.26	1.06 ± 0.78*	0.79 ± 0.23
CRP, mg/dL	0.41 ± 1.21	1.53 ± 3.49*	0.38 ± 1.07

eGFR: estimated glomerular filtration rate. \*有意差あり ( $P < 0.05$ )

**表 2. 多変量解析を用いた血清シスタチン C 値上昇の関連因子**

独立変数	単変量解析		多変量解析	
	HR (95% CI)	P 値	HR (95% CI)	P 値
年齢	1.12 (1.06-1.19)	<.0001	1.11(1.05-1.19)	0.0003*
高血圧	1.27 (0.35-3.81)	0.6880	-	-
糖尿病	0.95 (0.05-4.80)	0.9653	-	-
B型またはC型肝炎	1.29 (0.20-4.74)	0.1556	-	-
現在の喫煙	1.29 (0.45-4.20)	0.6426	-	-
CD4陽性リンパ球数, / $\mu$ L	0.997 (0.994-1.001)	0.1390	-	-
血清アルブミン, g/dL	0.13 (0.06-0.41)	0.0013	0.26 (0.06-1.44)	0.1202
eGFR < 60mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	2.73 (0.62-8.74)	0.1637	-	-
血清シスタチン C 値の上昇	8.01 (2.64-23.0)	0.0006	3.56 (1.06-11.2)	0.0408*
CRP, mg/dL	1.27 (1.05-1.42)	0.0200	1.18 (0.96-1.38)	0.1052

血清シスタチン C 値の上昇は 1.0 mg/L 以上と定義した。HR, hazard ratio; CI, confidence interval, eGFR; estimated glomerular filtration rate. \*有意差あり ( $P < 0.05$ )