

厚生労働科学研究費補助金

エイズ対策研究事業

**わが国の HIV 感染者における
慢性腎臓病の有病率と予後に関する研究**

平成 25 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 **柳澤 如樹**

(東京都立駒込病院感染症科 医員)

平成 26 (2014) 年 3 月

目 次

総括研究報告	1
わが国のHIV感染者における慢性腎臓病の有病率と予後に関する研究 柳澤 如樹	2
分担研究報告	11
1. HIV感染者におけるCKDの有病率の調査	
1.1 本邦のHIV感染者における慢性腎臓病の有病率 - 新分類を用いた多施設共同調査 - 柳澤 如樹	12
1.2 HIV感染者に対するCGA分類の適用 - 蛋白尿とアルブミン尿の比較検討 - 味澤 篤	21
1.3 HIV感染者における慢性腎臓病の経時的変化 山元 泰之	27
2. HIV陽性透析患者の実態把握	
2.1 維持透析施設におけるHIV陽性者の受け入れに関する実態調査 新田 孝作	35
2.2 慢性血液透析に導入されたHIV陽性患者の臨床経過と生命予後 安藤 稔	45
3. HIV感染者のCKDおよびその関連因子が予後に与える影響の検討	
3.1 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 柳澤 如樹	51
3.2 HIV患者の予後予測における血清シスタチンCの有用性 柳澤 如樹	59
3.3 HIV感染者における骨密度低下 村松 崇	65
3.4 HIV感染者における腎臓障害と骨代謝異常の関連 柳澤 如樹	72
研究成果の刊行に関する一覧表	78
研究成果の刊行物・別刷	80

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）

- 平成 25 年度 総括研究報告書 -

わが国の HIV 感染者における慢性腎臓病の有病率と予後に関する研究

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 村松 崇 東京医科大学病院臨床検査医学科 助教
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
新田 孝作 東京女子医科大学腎臓内科 主任教授

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。本研究の目的は、HIV感染者におけるCKD有病率を、複数のHIV診療施設のデータを用いて調査すること、維持透析患者におけるHIV陽性者数の把握と臨床病像を把握すること、HIV感染者のCKDが予後に与える影響を検討することである。今年度は、HIV感染者2135例を対象とした多施設調査で、わが国のHIV感染者におけるCKDの現状を明らかにすることができた。従来のCKDステージ分類ではなく、CGA分類を適応することで、真にハイリスクと考えられるHIV-CKD患者を絞り込める可能性があることを示した。全国の維持透析施設を対象としたアンケート調査により、HIV陽性透析者の受け入れに関する地域差について把握することができた。診療録を用いた後方視的検討で、HIV陽性維持透析患者の臨床病像を明らかにすることができた。

A) 研究目的

抗 HIV 薬による多剤併用療法（antiretroviral therapy；ART）が HIV 感染者の長期生存を可能にしたことにより、日常診療では感染症のコントロールだけでなく、慢性期合併症にも注意が必要である。中でも慢性腎臓病（chronic kidney disease；CKD）は見落とされやすい合併症であるが、高血圧、貧血、脳心血管障害（cardiovascular disease；

CVD）などの発症と生命予後に密接な関連をもつことが次々に明らかにされた。HIV 感染者の CKD 発症には、患者の高齢化や高血圧、脂質異常症、糖尿病の合併、また代表的 ART 薬であるテノホビル（tenofovir disoproxil fumarate；TDF）の腎毒性などが複合的に関わっていることから、今後本邦における HIV 感染者の CKD 有病率は、欧米諸国と同様に増加することが十分予想される。従って、HIV 感染者の CKD 研究の必要性と重要性は

きわめて高いと考えられる。しかし、本邦における HIV 感染者の CKD に関するデータは乏しく、その有病率と臨床病像の特徴、予後との関連について十分に研究されていない。また、本邦では HIV 陽性透析患者が、必ずしも一般透析クリニックで抵抗なく受け入れられているわけではない。今後この点が社会問題化する可能性がある。そこで、2010 年 11 月に日本透析医会・日本透析医学会が「HIV 感染患者透析医療ガイドライン」を上梓した経緯がある。

上記の点を鑑み、本研究の目的を以下の 3 点とした。

1. **HIV 感染者における CKD 有病率を、複数の HIV 診療施設のデータを用いて調査する。**
(柳澤、村松、山元、安藤、味澤)
2. **維持透析患者における HIV 陽性者数の把握と臨床病像を把握する。**
(柳澤、安藤、新田)
3. **HIV 感染者の CKD およびその関連因子が予後に与える影響を検討する。**
(柳澤、安藤、味澤)

B) 研究方法

1「HIV 感染者における CKD の有病率」

本邦における HIV 感染者の CKD 有病率を算出するために、複数の医療機関からデータを収集した。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やアルブミン尿の排出量を検査した。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。CKD 有病率は従来のステージ分類に加えて、2012 年に本邦で新たに発表された CGA 分類を用いて検証した。

2.「HIV 陽性透析患者の実態および臨床病像」

HIV 陽性透析患者の実態を調査するため、全国の一般透析クリニックに対してアンケート調査を実施した。調査にあたっては、日本透析学会に協力を依頼し、全国の透析施設の名簿を用いて、調査用紙を郵送した。また、HIV 陽性維持透析患者の臨床病像を把握するために、東京都立駒込病院の診療録を用いて後方視的に調査した。

3.「HIV 感染者の CKD およびその関連因子が予後に与える影響について」

CKD のステージ分類と CGA 分類を用いて、それぞれの群に属する患者の複合アウトカム (総原因死亡、腎機能低下、CVD 合併など) を前向きに統計解析した。

(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。本研究における個人識別情報は当施設において厳重に管理した。他施設からの情報提供は、患者氏名、カルテ番号、生年月日等は伏せ、連結可能匿名化を行った。また、成果の発表に際し

ても個人が特定されるような情報は一切公表しないなど細心の配慮を行った。本研究に先だって、東京都立駒込病院および当該施設（東京医科大学病院、東京大学医科学研究所附属病院、順天堂大学医学部附属順天堂医院、東京女子医科大学病院）において、倫理委員会の承認を受けた。

C) 研究結果

1. HIV 感染者における CKD 有病率

1-1. CGA 分類を用いた多施設共同調査

2012 年 4 月から 2013 年 3 月の期間中に、東京都内の 5 施設（東京都立駒込病院、東京医科大学病院、東京大学医科学研究所附属病院、順天堂大学医学部附属順天堂医院、東京女子医科大学病院）で、HIV 感染者 2135 例（男性 2008 例、女性 127 例；平均年齢 44.4 ± 11.5 歳）を対象とした CKD 有病率の横断的調査を実施した。本研究では、CKD ステージ 1 - 5 および 3 以上の有病率はそれぞれ 15.8% と 9.6%であった。蛋白尿 ($\geq 1+$) の有病率は 8.9%であった。CGA 分類では緑、黄、橙、赤の各ステージの有病率が、それぞれ 84.2%、12.4%、1.8%、1.6%であった。CGA 分類を用いた場合、従来のステージ分類と比較して、ハイリスク群（CGA 分類、橙 + 赤；ステージ分類、3 以上）の有病率は大幅に減少した（9.6% versus 3.4%）。また CGA 分類では、重症度の増加に伴い、高血圧、糖尿病、C 型肝炎、脂質異常症など、腎臓障害のリスク因子である疾患の合併率が高くなり、

CD4 陽性リンパ球数、ヘモグロビン値、TDF 使用率は減少することが示された。

1-2. CGA 分類におけるアルブミン尿と蛋白尿の比較

CGA 分類では、原疾患が糖尿病の場合はアルブミン尿を、高血圧、腎炎などその他の疾患は蛋白尿を使用することが推奨されている。近年 HIV 感染者における予後予測の指標として、アルブミン尿の有用性が数多く報告されている。東京都内の 5 施設で、HIV 感染者 1976 例を対象とした調査では、蛋白尿 ($>1+$) およびアルブミン尿 ($\geq 30\text{mg/gCr}$) の有病率はそれぞれ 8.9%と 14.5%であった。アルブミン尿を用いた場合、CGA 分類における緑、黄、橙、赤の各ステージにおける有病率は、それぞれ 79.6%、15.1%、3.0%、2.3%であった。一方、蛋白尿を用いた場合、緑、黄、橙、赤の各ステージにおける有病率は、それぞれ 84.2%、12.3%、1.7%、1.8%であった。ハイリスク群（橙 + 赤）の有病率は、アルブミン尿を使用すると上昇することが判明した（5.3% versus 3.5%）。

1-3. CKD の経時的変化

東京医科大学病院に通院する 594 例を対象とした調査では、CKD の有病率が 1 年間で 6.4%から 9.3%に上昇した。新規の CKD 発症例は、非発症例と比較して、高齢で、高血圧や糖尿病を合併する割合が有意に多かった。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り、高血圧や糖尿病などの生活習慣病の対策が重要であることが考えられた。

2. HIV 陽性透析患者の実態および臨床病像

2-1. 維持透析施設における HIV 陽性者の受け入れに関する実態調査

アンケート調査で回答が得られた全国 1951 の透析施設のうち、これまで HIV 陽性維持透析患者を受け入れた経験がある施設は 96 施設 (4.9%) で、その過半数が関東地域に存在していた。これらの施設のうち、75 施設 (78.1%) は、今後も HIV 陽性透析患者を受け入れると回答した。しかし、これまで HIV 陽性透析患者の受け入れ経験がない 1,851 施設のうち、55.3% が今後も受け入れることは難しいと回答した。受け入れ難いと回答した理由としては、「実際の HIV 透析対応マニュアルが未整備」が最も高く、「HIV 陽性者への透析手順が特殊だと思ふから」が最も低かった。

2-2. HIV 陽性維持透析患者の臨床病像

2004 年 4 月から 2013 年 3 月の期間中に、東京都立駒込病院で慢性血液透析導入に至り、サテライト施設で外来通院治療が可能であった全 HIV 患者 9 例を対象とし、導入後の臨床経過を調査した。導入後も HIV 感染コントロールは問題なく行われ、5 年累積生存率は対照群と有意差はなく、生命予後は良好であった。針刺

し事故、他者への HIV 感染事例はなく、風評などもなかった。合併症として心疾患の発症例が多く認められたが、QOL を保ちながら通常の血液透析患者とほぼ同等な外来通院透析を行っていた。

3. HIV 感染者の CKD およびその関連因子が予後に与える影響の検討

3-1. CGA 分類を用いた慢性腎臓病と予後の解析

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を検討するために、HIV 感染者 661 例を対象に、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。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。しかし多変量 Cox 回帰分析では、「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。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。

3-2. 予後予測における血清シスタチン C の有用性

一般的に eGFR は、血清クレアチニン値を基にして計算を行う (eGFR_{cr})。しかし、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 (eGFR_{cy})。HIV感染者のCKD評価にeGFR_{cy}とeGFR_{cr}のいずれを用いるのが適切か評価するために、「eGFR_{cr} + 蛋白尿によるCGA分類」および「eGFR_{cy} + 蛋白尿によるCGA分類」のアウトカム予測能を比較した。両CGA分類とも、高リスク群 (赤 + 橙) は低リスク群 (緑 + 黄) と比較して、累積複合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、多変量Cox回帰分析では、eGFR_{cy}での高リスク群のみが、アウトカム発症と有意に関連した。CGAで高リスク群に分類されるHIV患者の予後は不良と思われるが、その際に血清シスタチンCを用いると、その信頼性が高まる可能性があることが示唆された。

3-3. HIV感染者における骨密度低下

CKDは骨折の危険因子であるため、CKD患者における骨折予防は重要な対策の一つである。東京医科大学病院を入院する50歳以上のHIV感染者95例を対象に骨密度の評価について調査し、危険因子について分析した。WHO基準における骨粗鬆症と骨減少症は、それぞれ17.9%と49.5%であった。骨密度低下例 (骨減少症 + 骨粗鬆症) は正常例と比較、有意にBMIが低下していた。また、骨密度低下例では、有意差は認めなかったものの、高血圧、脂質異常症やCKDの合併が多い傾向が認められた。同様に、抗HIV薬の内服期間や、TDF使用期間も長い傾向が認められた。

3-4. 骨代謝異常と腎障害の関連

都立駒込病院を受診した40歳以上の男性患者99例を対象に、腎臓障害の重症度をステージ分類とCGA分類の双方を用いて、骨代謝異常との関連を検討した。骨代謝異常 (骨減少症と骨粗鬆症) の割合は、WHO診断基準で約40-50%であった。BMIは骨密度と有意な関連を示した。ステージ分類、CGA分類は共に、骨代謝異常を示す患者の分布と一定の傾向を示さなかった。

D) 考察

本研究では、多施設で本邦のHIV感染者のCKD有病率を調査し、全CKDステージおよび3以上の有病率はそれぞれ15.8%と9.6%であることを明らかにした。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 ($\geq 1+$) とアルブミン尿 (30mg/gCr以上) の有病率は、それぞれ8.9%と14.5%であった。本邦の一般人口332,174例 (平均年齢63.6歳; CKDステージ3以上、14.5%) を対象とした調査では、蛋白尿の有病率は5.4%であった。一方、本研究で対象となったHIV感染者は、平均年齢が若く (44.5歳)、腎障害を有する割合も低かった (ステージ3以上、9.6%) にも関わらず、蛋白尿の有病率が8.9%と、一般人の報告よりも高いことが特徴的であった。この原因として、HIV感染者は、同世代の非HIV感染者と比較して、糖尿病や高血圧の有病率が高いこと、HIV感染そのものが蛋白尿発現のリスクであることが考えられた。HIV感染者では蛋白尿の有病率が高いこ

とに鑑みると、早期に腎臓障害を発見するためには、血清のクレアチンのみで判断するのではなく、蛋白尿の存在を認知することが重要である。

本研究では、CGA 分類を HIV 感染者に適應することで、真にハイリスクと考えられる HIV-CKD 患者を絞り込める可能性があることを示した。また、血清シスタチン C を用いて計算した eGFR 値を用いることで、予後予測の精度を更に高められることが示唆された。シスタチン C は主に腎機能の指標として用いられるが、慢性炎症を反映するバイオマーカーであるという特徴を合わせもつ。慢性炎症はがんや CVD の発生と密接に関連するため、シスタチン C は腎機能の指標以上の臨床的な意味合いをもつ可能性がある。一方、血清シスタチン C は HIV-RNA 量に影響されることが報告されているため、HIV 感染者におけるその有用性については、今後更なる検証が必要である。

本邦では現在、HIV感染の維持透析患者を受け入れる施設が少ないことが問題視されつつある。今回の調査では、HIV陽性透析患者を受け入れたことがある施設は4.9%であった。また、これらのHIV陽性維持透析患者を受け入れた施設には、地域の偏りが顕著であることが明らかとなった。実際に維持透析が必要となった場合、週に複数回通院する必要性が出てくるため、自宅から透析施設へのアクセスが重要となる。また、HIV陽性維持透析患者は、HIV診療拠点病院への通院をそれまで同様に別途継続しなければならない。したがって、HIV陽性患者が維持透析に至った場合、患者住居(職場)およびHIV診療拠点

病院と維持透析施設の地理的利便性などが関係し、受け入れ施設にこうした地域差がでるのかもしれない。

本邦の維持透析施設の9割以上がこれまでHIV感染者を受け入れた経験がなく、うち半数以上が今後もHIV陽性者の受け入れは難しいと回答した。その理由として、「実地的なHIV透析対応マニュアルが未整備」と回答した施設が最も多く、「HIV陽性者への透析手順が特殊だと思うから」が最も低かった。これらの回答より、現場の透析従事者は、HIV感染症という疾患に対する理解はある程度持ちつつも、実際に針刺し事故や血液汚染などの具体的問題が起こった際の対応に戸惑いや不安があるということが伺える。今後、HIV陽性者が円滑に維持透析医療を受けられることができるように、一般透析施設向けのより実践的なマニュアルの作成とともに、受け入れた透析施設へのサポート体制を厚生労働省、透析関連学会およびHIV関連学会が連携して整備して行く必要がある。

E) 結論

本邦のHIV感染者におけるCKD全ステージの有病率は15.8%で、ステージ3以上は9.6%であった。蛋白尿(>1+)およびアルブミン尿(≥30mg/gCr)の有病率はそれぞれ8.9%と14.5%であった。CGA分類では緑、黄、橙、赤の各ステージの有病率が、それぞれ84.2%、12.4%、1.8%、1.6%であった。CGA分類を適用すると、CKDの有病率は低下し、予後不良患者の選択が容易になる可能性が示された。

HIV陽性透析患者の受け入れ経験があ

る施設は4.9%であった。これらのHIV陽性維持透析患者を受け入れた施設には、地域の偏りが顕著であることが明らかとなった。これらの施設の多くが今後もHIV陽性者の受け入れに前向きであった一方で、これまでHIV陽性者を受け入れたことがない施設の半数以上が、今後も受け入れは難しいと回答した。HIV陽性維持透析患者の感染コントロールとQOLは、良好に保たれていた。

F) 健康危険情報

特になし

G) 研究発表

1. 論文発表

1. Yanagisawa, N., Muramatsu, T., Yamamoto, Y., Tsuchiya, K., Nitta, K., Ajisawa, A., Fukutake, K., Ando, M. Classification of human immunodeficiency virus-infected patients with chronic kidney disease using a combination of proteinuria and estimated glomerular filtration rate. Clin Exp Nephrol. 2013 Aug 17.
2. 村松崇、山元泰之 . HIV感染者と骨粗鬆症 . 日本エイズ学会誌2013; 15(2): 71-77.

2. 学会発表

1. Yanagisawa, N., Ando, M., Tsuchiya, K., and Nitta, K. Clinical usefulness of KDIGO 2012 CKD Cla

ssification in an HIV Population: A Multicenter study in Japan. American Society of Nephrology Kidney Week 2013 Annual Meeting. November 7-10, 2013, Atlanta, USA.

2. Yanagisawa, N., Muramatsu, T., Koibuchi, T., Inui, A., Ainoda, Y., Naito, T., Yamamoto, Y., Nitta, K., Ajisawa, A., Fukutake, K., Iwamoto, A., Ando, M. Prevalence of chronic kidney disease among HIV-infected individuals in Japan: a multicenter study based on the 2012 KDIGO classification. The Infectious Diseases Society of America ID Week. October 2-6, 2013, San Francisco, USA.
3. Yanagisawa, N., Ando, M., Ajisawa, A., Tsuchiya, K., and Nitta, K.. Estimated glomerular filtration rate based on serum cystatin C provides prognostic information beyond its role as an index of kidney function. 50th ERA-EDTA Congress. May 24-27, 2013, Istanbul, Turkey.
4. Ando, M., Yanagisawa, N., Ajisawa, A., Tsuchiya, K., and Nitta, K. Validation of risk category system combining albuminuria and estimated glomerular filtration rate in Japanese HIV-infected patients. World Congress of Nephrology. May 31- June 4, 2013, Hong Kong.

5. 柳澤如樹、村松崇、鯉淵智彦、乾啓洋、相野田祐介、内藤俊夫、山元泰之、新田孝作、味澤篤、福武勝幸、岩本愛吉、安藤稔 . 本邦の HIV 感染者における慢性腎臓病の有病率 –新分類を用いた多施設共同調査-. 第 27 回日本エイズ学会学術集会総会、2013、熊本.
 6. 関谷綾子、柳澤如樹、菅沼明彦、今村顕史、片柳直子、坂野康昌、味澤篤、久保田憲 . HIV 男性患者における骨代謝異常と性腺機能低下症の検討. 第 27 回日本エイズ学会学術集会総会、2013、熊本.
 7. 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 . 高齢 HIV 感染者における骨密度の継時的変化. 第 27 回日本エイズ学会学術集会総会、2013、熊本.
 8. 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. 第 27 回日本エイズ学会学術集会総会、2013、熊本.
 9. 柳澤如樹、安藤稔、菅沼明彦、今村顕史、味澤篤 . HIV 感染者における血清シスタチン C に基づく推算糸球体濾過量値の有用性. 第 87 回日本感染症学会学術講演会、2013、横浜.
 10. 村松崇、山元泰之、近澤悠志、備後真登、塩塚美歌、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 . HIV 感染者における骨密度低下の評価. 第 87 回日本感染症学会学術講演会、2013、横浜.
 11. 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 回日本腎臓学会学術集会総会、2013、東京.
 12. 原正樹、柳澤如樹、菅沼明彦、土谷健、新田孝作、安藤稔 . HIV 患者の CKD とアタザナビル間質性腎炎の関連. 第 56 回日本腎臓学会学術集会、2013、東京.
 13. 多賀麻里絵、原正樹、能木場宏彦、森戸卓、原正樹、岩佐悠子、比島恒和、安藤稔 . 結晶成分を含む肉芽腫形成が特徴的な尿細管間質性腎炎を呈した HIV 症例. 第 43 回日本腎臓学会東部学術大会、2013、東京.
 14. 大西舞、能木場宏彦、森戸卓、原正樹、岩佐悠子、比島恒和、安藤稔 . HIV 患者に発症した微小変化群ネフローゼに対し LDL 吸着療法が著効した 1 例. 第 43 回日本腎臓学会東部学術大会、2013、東京.
- H) 知的財産権の出願・登録状況**
- 特許取得
特になし
- 実用新案登録

特になし

その他
特になし

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

本邦の HIV 感染者における慢性腎臓病の有病率
- 新分類を用いた多施設共同調査 -

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：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。我々は本邦における CKD 有病率を約 15%程度と報告したが、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。そのため、HIV 感染者における CKD の実態を明らかにするためには、より多くの施設を対象とした多施設共同調査が必要であった。2012 年 4 月から 2013 年 3 月の期間中に、5 施設を受診した HIV 感染者 2135 例（男性 2008 例、女性 127 例；平均年齢 44.5 ± 11.5 歳）を対象とした横断的研究を実施した。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。CKD の有病率の調査には、従来 of ステージ分類に加え、2012 年に本邦で新たに発表された CGA 分類を用いた。CKD ステージ 1-5 および 3 以上の有病率はそれぞれ 15.8%と 9.6%であった。蛋白尿（ $\geq 1+$ ）の有病率は 8.9%であった。CGA 分類では緑、黄、橙、赤の各ステージの有病率が、それぞれ 84.2%、12.4%、1.8%、1.6%であった。CGA 分類を用いた場合、従来 of ステージ分類と比較してハイリスク群（CGA 分類、橙 + 赤；ステージ分類、3 以上）の有病率は大幅に減少した（9.6% versus 3.4%）。また CGA 分類では、重症度の増加に伴い、高血圧、糖尿病、C 型肝炎、脂質異常症など、腎臓障害のリスク因子である疾患の合併率が高くなり、CD4 陽性リンパ球数、ヘモグロビン値、テノホビル使用率は減少することが示された。

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；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
研究協力者：鯉淵 智彦、東京大学医科学研究所附属院感染免疫内科 講師；乾 啓洋、順天堂大学医学部総合診療科 助教；相野田 祐介、東京女子医科大学感染症科 助教

A) 研究目的

HIV 感染者の生命予後は、抗 HIV 薬による多剤併用療法の登場で劇的に改善したが、一方で長期生存者における慢性期の合併症が新たな問題として出現してきた。その中でも、慢性腎臓病（chronic kidney disease: CKD）は、重要な合併症として注目されており、腎臓障害に関連した死亡は増加していると報告されてい

る。一般人口において、CKD は透析治療が必要な末期腎不全 (end-stage renal disease: ESRD) に至るリスクのみならず、心血管障害 (cardiovascular disease: CVD)、貧血、骨代謝異常、がんの関連因子と考えられている。いずれの合併疾患も予後不良であり、今後高齢化が進む HIV 感染者でも大きな問題となることが予想される。

CKD の重症度を評価するため、日本腎臓学会では 2012 年から、原因 (Cause: C)、腎機能 (GFR: G)、蛋白尿 (アルブミン尿: A) を組み合わせた「CGA 分類」を推奨している。本分類は GFR 6 区分×蛋白尿またはアルブミン尿 3 区分の表により CKD の重症度を 4 群に分類するもので、GFR 5 区分のみにより CKD の重症度を分類する従来の「ステージ分類」よりも、イベント発症〔死亡、末期腎不全 (ESRD)、心血管死亡発症など〕のリスク予測能に優れる。しかし、HIV 感染者に CGA 分類を適応した調査報告はない。そこで今回、我々は CGA 分類を用いて HIV 感染者の CKD 重症度分類を行い、従来のステージ分類との比較を行った。

B) 研究方法

2012 年 4 月から 2013 年 3 月までの期間中に、5 施設 (東京都立駒込病院、東京医科大学病院、東京大学医科学研究所附属病院、順天堂大学医学部附属順天堂医院、東京女子医科大学病院) に定期通院した HIV 感染者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。蛋白尿は 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)] 。

CGA 分類に従い 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/1.73m²)〕、蛋白尿を尿試験紙法により 3 区分 ([A1] ±以下、[A2] 1+~2+、[A3] 3+ 以上) に分け、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。

CGA 分類における各群間の傾向検定には、Cochrane-Armitage 検定および Jonckheere-Terpstra 検定を用いた。

(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。本研究における個人識別情報は当施設において厳重に管理した。他施設からの情報提供は、患者氏名、カルテ番号、生年月日等は伏せ、連結可能匿名化を行った。また、成果の発表に際しても個人が特定されるような情報は一切公表しないなど細心の配慮を行った。本研究に先だって、東京都立駒込病院および当該施設 (東京医科大学病院、東京大学医科

学研究所附属病院、順天堂大学医学部附属順天堂医院、東京女子医科大学病院)において、倫理委員会の承認を受けた。

C) 研究結果

患者背景を表1に示す。対象患者 2135 例の平均年齢は 44.5 歳で、94.1%が男性であった。高血圧と糖尿病の有病率はそれぞれ 23.5%、7.2%、喫煙率は 33.8%であった。また、B 型肝炎、C 型肝炎の罹患率はそれぞれ 5.3%、5.1%であった。CD4 陽性リンパ球数は $484 \pm 220/\mu\text{L}$ で、84.0%が HIV-RNA 量検出限界以下 (<50 copies/mL)であった。抗 HIV 薬は 90.8%で使用されていた。

本コホートの年齢別分布を図1に示す。年齢別では30歳代(682例、31.9%)と40歳代(708例、33.1%)の患者数が最も多く、合計すると全体の約3分の2を占めていた。一方、50歳代以上患者数は609例(28.5%)であった。

CKD ステージ 1-5 および 3 以上の有病率はそれぞれ 15.8%と 9.6%であった(表2A)。蛋白尿 ($\geq 1+$) の有病率は 8.9%であった。CGA 分類では緑、黄、橙、赤の各ステージの有病率が、それぞれ 84.2%、12.4%、1.8%、1.6%であった(表2B)。CGA 分類を用いた場合、従来ステージ分類と比較してハイリスク群(CGA 分類、橙+赤; ステージ分類、3 以上)の有病率は大幅に減少した(9.6% vs. 3.4%)。また CGA 分類では、重症度の増加に伴い、高血圧、糖尿病、C 型肝炎、脂質異常症など、腎臓障害のリスク因子である疾患の合併率が高くなり、CD4 陽性リンパ球数、

ヘモグロビン値、テノビル使用率は減少することが示された(表3)。

D) 考察

本研究で得られた全CKDの有病率は、これまで諸外国で報告されているものと大差がない。HIV感染者のCKD有病率は、米国で15.5% - 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(図2)。しかしいずれの報告も、本研究を実施した2012年よりも約5年前のものであり、単純に比較することはできない。一般人口では、高齢化とともに、CKDの有病率が高くなることが知られている(BMJ. 2006;333:1047)。加えて、CKDの主なリスク因子である糖尿病や高血圧症などの合併率に関しては、HIV感染者では、10歳年齢が高い非HIV感染者と同等であると報告されている(Clin Infect Dis. 2011;53:1120-6)。これらを勘案すると、今後高齢化が予想されるHIV感染者では、CKDの有病率が一般人口よりも早いスピードで高くなる可能性がある。

CGA分類を適用すると、ステージ分類と比較して、ハイリスク群の有病率は大幅に減少した。一般人口においても、eGFRと蛋白尿を組み合わせた分類を適用すると、ハイリスク患者の有病率は減少することが報告されている(Ann Intern Med. 2011;154:12-21)ただし、CGA分類は、糖尿病や高血圧症が腎臓障害の主因である一般人口を前提として検証されているものである。HIV感染者における腎臓障害

を考える場合、持続するHIV血症や長期間使用する抗HIV薬による腎障害も考慮する必要があるため、新しいCKD分類がHIV感染者に適応可能か否かは今後更なる検討が必要である。

本邦の一般人口332,174例(平均年齢63.6歳; CKDステージ3以上, 14.5%)を対象とした調査では、蛋白尿の有病率は5.4%であった(Clin Exp Nephrol. 2012;16:244-9)。一方、本研究で対象となったHIV感染者は、平均年齢が若く(44.5歳)、腎障害を有する割合も低かった(ステージ3以上, 9.6%)にも関わらず、蛋白尿の有病率が8.9%と、一般人の報告よりも高いことが特徴的であった。この原因として、

HIV感染者は、同世代の非HIV感染者と比較して、糖尿病や高血圧の有病率が高いこと(Clin Infect Dis. 2011;53:1120-1126)、HIV感染そのものが蛋白尿発現のリスクであること(AIDS. 2007;21:1003-1009)、が考えられた。HIV感染者では蛋白尿の有病率が高いことに鑑みると、早期に腎臓障害を発見するためには、血清のクレアチンのみで判断するのではなく、蛋白尿の存在を認知することが重要である。

米国では、2015年までにはHIV感染者の約半数が50歳以上になると予想されている(N Engl J Med. 2012;366:1270-3)。本コホートでは、50歳以上を占める割合が30%未満であったが、既に70歳以上で定期通院している患者が68例(3.2%)いることは特筆に値する。今後、HIV感染者の年齢構成の推移については十分注意する必要がある。

E) 結論

本邦のHIV感染者のCKD有病率を多施設で調査した。全CKDおよび蛋白尿の有病率はそれぞれ15.8%と9.6%であった。蛋白尿の有病率は8.9%であった。CGA分類を適用すると、ハイリスク患者の有病率は減少した。また、CGA分類では、重症度の増加に伴い、腎臓障害のリスク因子である疾患の合併率が高くなった。

F) 健康危険情報

特になし

G) 研究発表

1. 論文発表

Yanagisawa, N., Muramatsu, T., Yamamoto, Y., Tsuchiya, K., Nitta, K., Ajisawa, A., Fukutake, K., Ando, M. Classification of human immunodeficiency virus-infected patients with chronic kidney disease using a combination of proteinuria and estimated glomerular filtration rate. Clin Exp Nephrol. 2013 Aug 17.

2. 学会発表

柳澤如樹、村松崇、鯉淵智彦、乾啓洋、相野田祐介、内藤俊夫、山元泰之、新田孝作、味澤篤、福武勝幸、岩本愛吉、安藤稔. 本邦のHIV感染者における慢性腎臓病の有病率 –新分類を用いた多施設共同調査-. 第27

回日本エイズ学会学術集会総会、201

3、熊本.

表1. 患者背景

患者数	2135
年齢, (歳)	44.5 ± 11.5
男性, 人(%)	2008 (94.1)
BMI, kg/m ²	23.2 ± 3.73
高血圧, 人(%)	501 (23.5)
糖尿病, 人(%)	154 (7.2)
現在の喫煙, 人(%)	721 (33.8)
B型肝炎, 人(%)	114 (5.3)
C型肝炎, 人(%)	109 (5.1)
ヘモグロビン, g/dL	14.6 ± 1.44
血清アルブミン, g/dL	4.55 ± 0.31 [†]
総コレステロール, mg/dL	184 ± 36 ^{††}
中性脂肪, mg/dL	183 ± 127 ^{†††}
血清クレアチニン, mg/dL	0.87 ± 0.53
eGFR, mL/min/1.73 m ²	82.1 ± 18.9
蛋白尿 (≥1+), 人(%)	190 (8.9)*
1+	128 (67.4)
2+	40 (21.1)
3+	22 (11.5)*
ART使用患者, 人(%)	1938 (90.8)
TDF使用, 人(%)	1249 (64.4)
ABC使用, 人(%)	573 (29.6)
PI/r使用, 人(%)	1060 (54.7)
CD4陽性リンパ球数, /μL	484 ± 220
HIV-RNA量 < 400 cp/mL, 人(%)	1911 (89.5)
HIV-RNA量 < 50 cp/mL, 人(%)	1794 (84.0)

[†]2106, ^{††}2105, ^{†††}2127例で検査、*透析中の患者8例を含む

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	-	1797 (84.2)
1	≥ 90	41 (1.9)
2	60 - 89	93 (4.3)
3	30 - 59	185 (8.7)
4	15 - 29	11 (0.5)
5	< 15	8 (0.4)
≤ 2	-	1928 (90.4)
≥ 3	-	204 (9.6)

[B]

GFR grade	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	A1	A2	A3
G1	≥ 90	597 (28.0%)	41 (1.9%)	0 (0.0%)
G2	60 - 89	1200 (56.2%)	89 (4.2%)	4 (0.2%)
G3a	45 - 59	135 (6.3%)	23 (1.1%)	3 (0.1%)
G3b	30 - 44	10 (0.5%)	11 (0.5%)	3 (0.1%)
G4	15 - 29	3 (0.1%)	4 (0.2%)	4 (0.2%)
G5	< 15	0 (0.0%)	0 (0.0%)	8 (0.4%)*

緑:84.2% 黄:12.4% 橙:1.8% 赤:1.6%

表3. 各群におけるリスク因子の比較

リスク因子	緑 (n = 1797)	黄 (n = 265)	橙 (n = 37)	赤 (n = 36)	Trend P
年齢, 歳	43.1 ± 10.6	50.2 ± 13.1	53.3 ± 13.3	58.8 ± 10.5	<.0001
BMI	23.1 ± 3.6	23.6 ± 4.0	24.1 ± 5.0	22.7 ± 5.6	0.0732
高血圧, 人 (%)	348 (19.4)	103 (38.9)	18 (48.6)	32 (88.9)	<.0001
糖尿病, 人 (%)	90 (5.0)	36 (13.6)	12 (32.4)	16 (44.4)	<.0001
B型肝炎, 人 (%)	91 (5.1)	19 (7.1)	2 (5.4)	2 (5.6)	0.3682
C型肝炎, 人 (%)	87 (4.1)	11 (4.2)	5 (13.5)	6 (16.7)	0.0038
ヘモグロビン, g/dL	14.6 ± 1.4	14.5 ± 1.6	13.3 ± 2.0	12.8 ± 1.9	<.0001
総コレステロール, mg/dL	183 ± 36	188 ± 38	198 ± 40	204 ± 45	<.0001
中性脂肪, mg/dL	177 ± 120	200 ± 142	232 ± 130	282 ± 238	<.0001
CD4 陽性リンパ球, /μL	494 ± 223	450 ± 201	400 ± 181	367 ± 167	<.0001
HIV-RNA量<50cp, 人 (%)	1503 (83.6)	227 (85.7)	30 (81.1)	34 (94.4)	0.1495
現在のTDF使用	1122 (62.4)	120 (45.3)	6 (16.2)	1 (2.8)	<.0001
現在にABC使用	409 (22.8)	116 (43.8)	21 (56.8)	27 (75.0)	<.0001

図1. HIV感染者の年齢分布 (n = 2135)

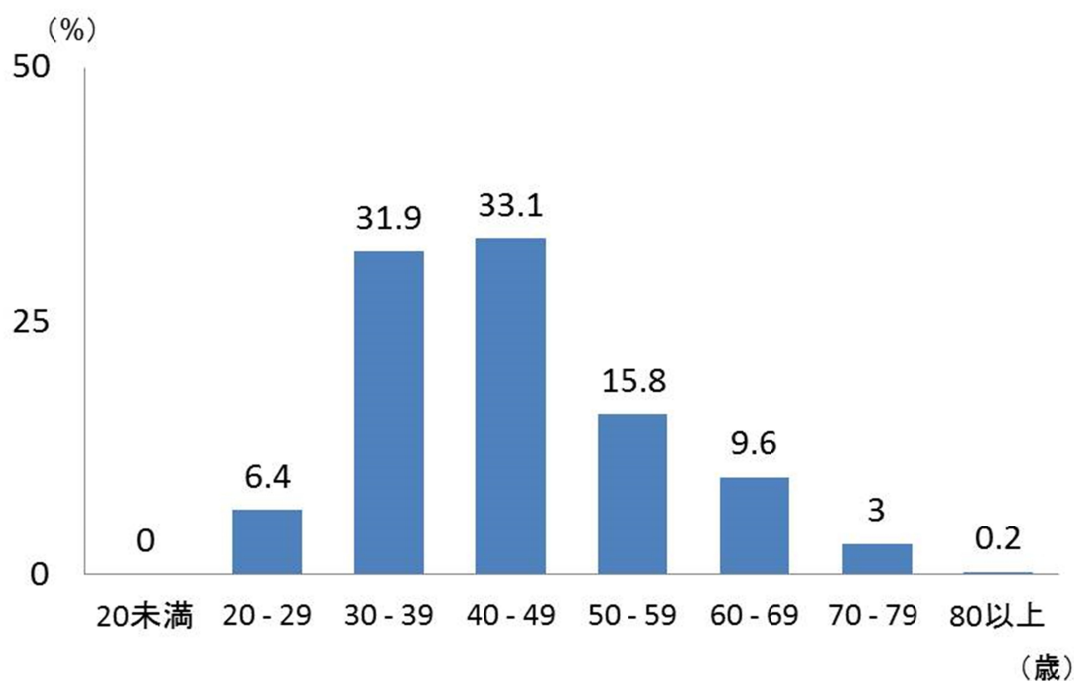
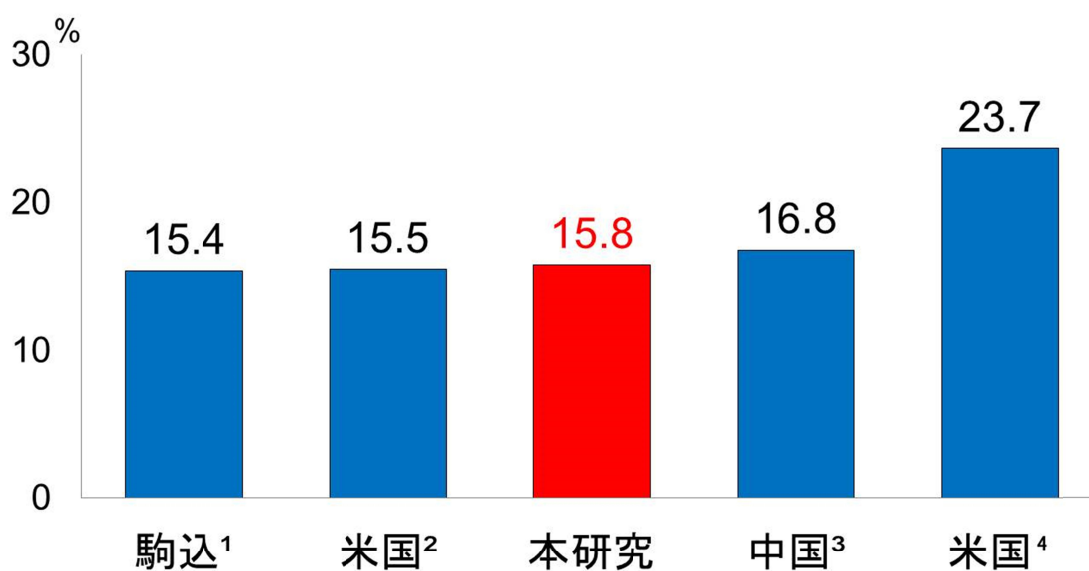


図2. HIV感染者におけるCKD有病率 -国別比較-



1) Nephron Clin Pract 2011;118:c285-91 2) AIDS. 2007;21:2101-3.
3) NDT 2007;22:3186-90. 4) Am J Med Sci 2008; 335:89-94.

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感染者に対するCGA分類の適用 - 蛋白尿とアルブミン尿の比較検討 -

研究分担者 味澤 篤 東京都立駒込病院感染症科 部長

研究要旨：慢性腎臓病（chronic kidney disease: CKD）の重症度をより正確に評価するため、本邦では日本腎臓学会が2012年に新たにCGA分類を発表した。CGA分類は、原疾患によってアルブミン尿か蛋白尿のいずれかの測定を推奨している。我々は、CGA分類において、蛋白尿とアルブミン尿を用いた場合のCKD有病率を比較検討した。2012年4月から2013年3月の期間中に、5施設を受診したHIV感染者1976例（男性1852例、女性124例；平均年齢 44.5 ± 11.5 歳）を対象とした横断的調査を実施した。蛋白尿（ $>1+$ ）およびアルブミン尿（ $\geq 30\text{mg/gCr}$ ）の有病率はそれぞれ8.9%と14.5%であった。アルブミン尿を用いた場合、CGA分類における緑、黄、橙、赤の各ステージにおける有病率は、それぞれ79.6%、15.1%、3.0%、2.3%であった。一方、蛋白尿を用いた場合、緑、黄、橙、赤の各ステージにおける有病率は、それぞれ84.2%、12.3%、1.7%、1.8%であった。ハイリスク群（橙 + 赤）の有病率は、アルブミン尿を使用すると上昇することが判明した（5.3% versus 3.5%）。

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：村松 崇、東京医科大学病院臨床検査医学科 助教；山元 泰之、東京医科大学病院臨床検査医学科 准教授；安藤 稔、東京都立駒込病院腎臓内科 部長

研究協力者：鯉淵 智彦、東京大学医科学研究所附属院感染免疫内科 講師；乾 啓洋、順天堂大学医学部総合診療科 助教；相野田 祐介、東京女子医科大学感染症科 助教

09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）に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である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

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、20

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。

CGA分類では、原疾患が糖尿病の場合はアルブミン尿を、高血圧、腎炎などその他の疾患は蛋白尿を使用することが推奨されている。したがって、HIV感染者では蛋白尿を用いることが妥当である。一方、近年HIV感染者における予後予測の指標として、アルブミン尿の有用性が数多く報告されている。今回我々は、CGA分類において、蛋白尿とアルブミン尿を用いた場合のCKD有病率を比較検討した。

B) 研究方法

2012年4月から2013年3月までの期間中に、5施設（東京都立駒込病院、東京医科大学病院、東京大学医科学研究所附属病院、順天堂大学医学部附属順天堂医院、東京女子医科大学病院）を定期通院したHIV感染者を対象とした横断的解析を行った。

HIV感染者におけるCKD有病率をCGA分類で評価するために、採血で血清Cr濃度を測定し、検尿で蛋白尿の有無および、アルブミン尿の排泄量を検査した。蛋白尿は1+以上を陽性とした。蛋白尿の排泄量は正常（[A1] ±以下）、軽度（[A2] 1+ ~ 2+）、高度（[A3] 3+以上）と定義した。同様に、アルブミン尿の排泄量は正常（[A1] 30 mg/gCr未満）、微量（[A2] 30 - 299 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。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 Cr^{-1.094} × Age^{-0.287} × 0.739 (if female)]。

（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。本研究における個人識別情報は当施設において厳重に管理した。他施設からの情報提供は、患者氏名、カルテ番号、生年月日等は伏せ、連結可能匿名化を行った。また、成果の発表に際しても個人が特定されるような情報は一切公表しないなど細心の配慮を行った。本研究に先だて、東京都立駒込病院および当該施設（東京医科大学病院、東京大学医科学研究所附属病院、順天堂大学医学部附属順天堂医院、東京女子医科大学病院）において、倫理委員会の承認を受けた。

C) 研究結果

患者背景を表1に示す。調査期間中に対象となったHIV感染者は1976例で、平均年齢は44.5 ± 11.5歳であった。性別は男性1852例、女性124例であった。蛋白尿の有病率は8.9%であった（内訳：1+、6.0%；2+、1.8%；3+、1.1%）。アルブミン尿の排泄量は、正常範囲（30 mg/gCr未満）が1689例（85.5%）、微量アルブミン尿（30 - 299 mg/gCr）が232例（11.7%）、顕

性アルブミン尿 (300 mg/gCr以上) が55例 (2.8%) あった。

対象患者をCGA分類で評価した結果を表2、3に示す。アルブミン尿を用いた場合、CGA分類における緑、黄、橙、赤の各ステージにおける有病率は、それぞれ79.6%、15.1%、3.0%、2.3%であった。蛋白尿を用いた場合、緑、黄、橙、赤の各ステージにおける有病率は、それぞれ84.2%、12.3%、1.7%、1.8%であった。ハイリスク群 (橙 + 赤) の有病率は、アルブミン尿を使用すると上昇することが判明した (5.3% versus 3.5%)

D) 考察

CGA分類は、蛋白尿また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ができる可能性をもつ。試験紙法による蛋白尿の測定は簡便で、かつ、安価であるため、スクリーニング検査に適している。

原病が糖尿病である場合、糸球体障害をより詳細に反映するアルブミン尿の測定が確立されている。一方、HIV感染者においても、アルブミン尿の存在は顕性蛋白尿の出現リスクであり (HIV Med 2010;11:419-426)、予後不良因子でもあることが報告されている (Am J Kidney Dis. 2010;56:872-82、J Acquir Immune Defic Syndr. 2010;55:73-7、Circulation. 2010;121:651-8)。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

が推奨されているが (Clin Infect Dis 2005, 40:1559-1585)、今後アルブミン尿の有用性に関しては更に検証する必要がある。

E) 結論

本邦のHIV感染者における蛋白尿 (>1+) およびアルブミン尿 ($\geq 30\text{mg/g}$) の有病率は、それぞれ8.9%と14.5%であった。CGA分類におけるハイリスク群の有病率は、アルブミン尿を使用すると上昇した。

F) 健康危険情報

特になし

G) 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
Yanagisawa, N., Muramatsu, T., Koibuchi, T., Inui, A., Ainoda, Y., Naito, T., Yamamoto, Y., Nitta, K., Ajisawa, A., Fukutake, K., Iwamoto, A., Ando, M. Prevalence of chronic kidney disease among HIV-infected individuals in Japan: a multicenter study based on the 2012 KDIGO classification. The Infectious Diseases Society of America ID Week. October 2-6, 2013, San Francisco, USA.

表 1. 患者背景

患者数	1976
年齢, (歳)	44.5 ± 11.5
男性, 人(%)	1852 (93.7)
高血圧, 人(%)	484 (24.5)
糖尿病, 人(%)	142 (7.2)
現在の喫煙, 人(%)	656 (33.2)
B型肝炎, 人(%)	106 (5.4)
C型肝炎, 人(%)	92 (4.7)
ヘモグロビン, g/dL	14.6 ± 1.42
血清アルブミン, g/dL	4.55 ± 0.31
総コレステロール, mg/dL	184 ± 36
中性脂肪, mg/dL	183 ± 127
血清クレアチニン, mg/dL	0.87 ± 0.55
eGFR, mL/min/1.73 m ²	82.1 ± 18.9
蛋白尿 (≥1+), 人(%)	176 (8.9)*
1+	119 (6.0)
2+	36 (1.8)
3+	21 (1.1)*
アルブミン尿 (≥30mg/g), 人(%)	287 (14.5%)
<29mg/g	1689 (85.5)
30-299mg/g	232 (11.7)
≥300mg/g	55 (2.8)
ART使用患者, 人(%)	1794 (90.8)
CD4陽性リンパ球数, /μL	486 ± 215
HIV-RNA量< 400 cp/mL, 人(%)	1773 (89.7)
HIV-RNA量< 50 cp/mL, 人(%)	1666 (84.3)

*透析中の患者8例を含む

表 2. HIV 感染者における CGA 分類の適用

[A] アルブミン尿を使用した分類

GFR grade	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	A1	A2	A3
G1	≥ 90	529 (26.8%)	51 (2.6%)	7 (0.4%)
G2	60 - 89	1044 (52.8%)	140 (7.1%)	15 (0.8%)
G3a	45 - 59	107 (5.4%)	29 (1.5%)	12 (0.6%)
G3b	30 - 44	8 (0.4%)	9 (0.5%)	6 (0.3%)
G4	15 - 29	1 (0.1%)	3 (0.2%)	7 (0.4%)
G5	< 15	0 (0.0%)	0 (0.0%)	8 (0.4%)*

[B] 蛋白尿を使用した分類

GFR grade	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	A1	A2	A3
G1	≥ 90	551 (27.9%)	36 (1.8%)	0 (0.0%)
G2	60 - 89	1112 (56.3%)	83 (4.2%)	4 (0.2%)
G3a	45 - 59	125 (6.3%)	21 (1.1%)	2 (0.1%)
G3b	30 - 44	9 (0.5%)	11 (0.6%)	3 (0.2%)
G4	15 - 29	3 (0.2%)	4 (0.2%)	4 (0.2%)
G5	< 15	0 (0.0%)	0 (0.0%)	8 (0.4%)*

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、橙、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 ([A1] 30 mg/gCr 未満)、微量 ([A2] 30 - 299 mg/gCr)、顕性 ([A3] 300 mg/gCr 以上) と定義する。蛋白尿の排泄量は正常 ([A1] ±以下)、軽度 ([A2] 1+ ~ 2+)、高度 ([A3] 3+ 以上) と定義する。*透析中の患者 8 例を含む

表 3. アルブミン尿と蛋白尿を用いた CGA 分類の場合の CKD 有病率の比較検討

CGA 分類	緑	黄	橙	赤
アルブミン尿を使用, 人(%)	1573 (79.6)	298 (15.1)	59 (3.0)	46 (2.3)
蛋白尿を使用, 人(%)	1663 (84.2)	244 (12.3)	34 (1.7)	35 (1.8)

アルブミン尿を用いた場合、蛋白尿を用いた場合と比較してハイリスク群 (CGA 分類、橙 + 赤) の有病率は増加した (5.3% versus 3.5%)。

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 年間に於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 χ^2 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。ART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

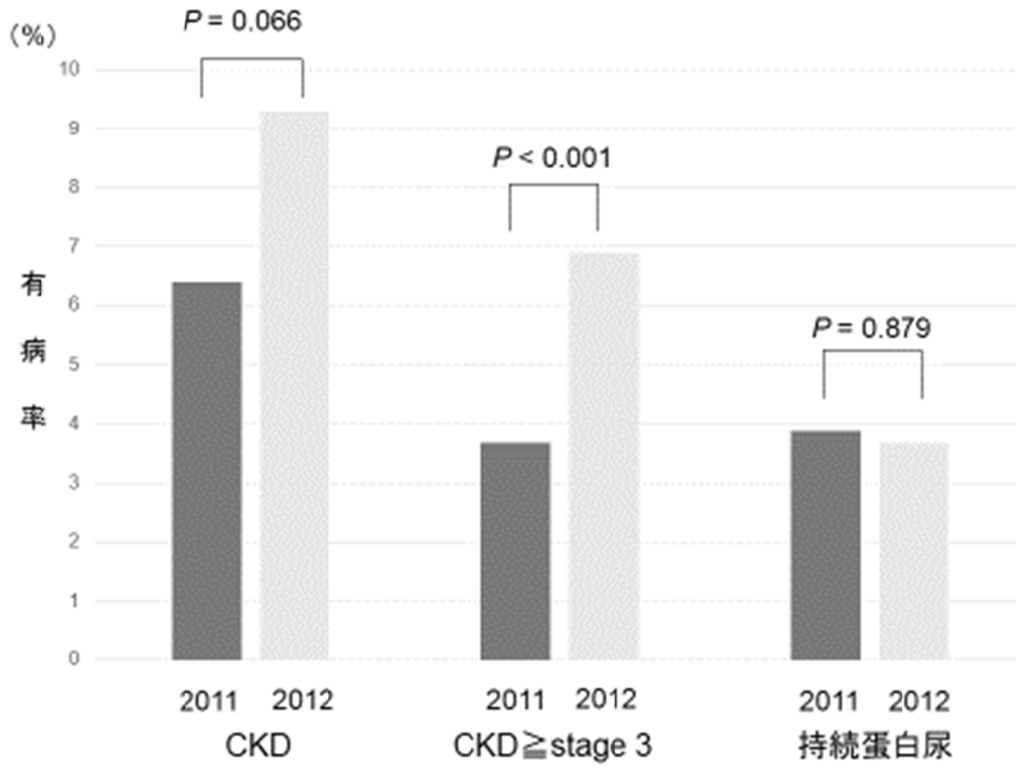
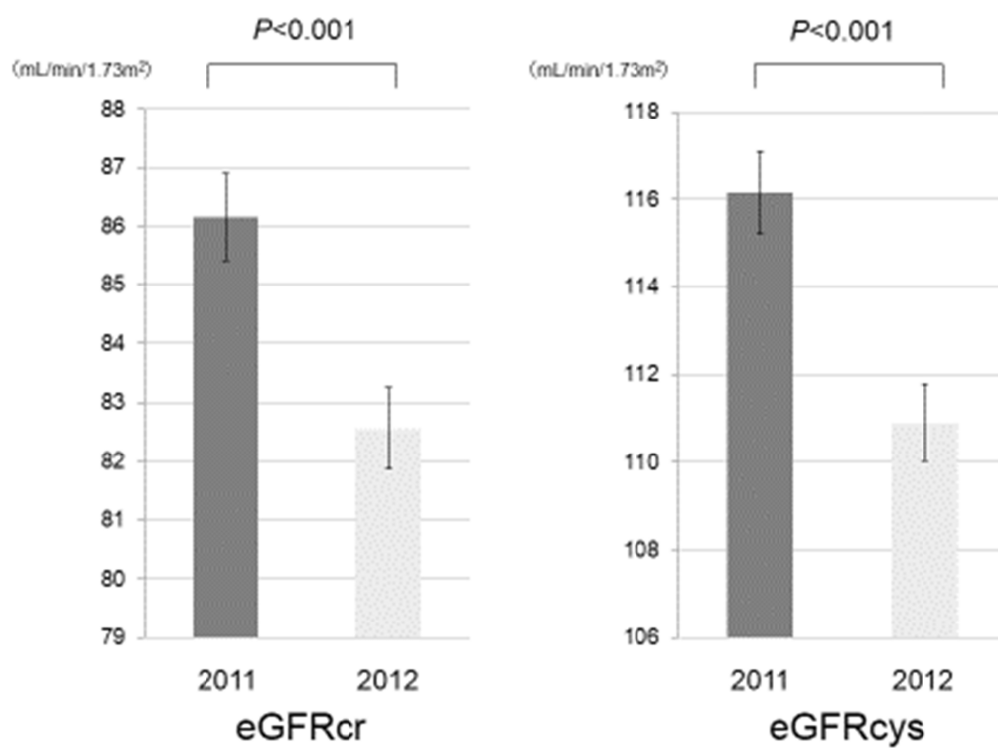


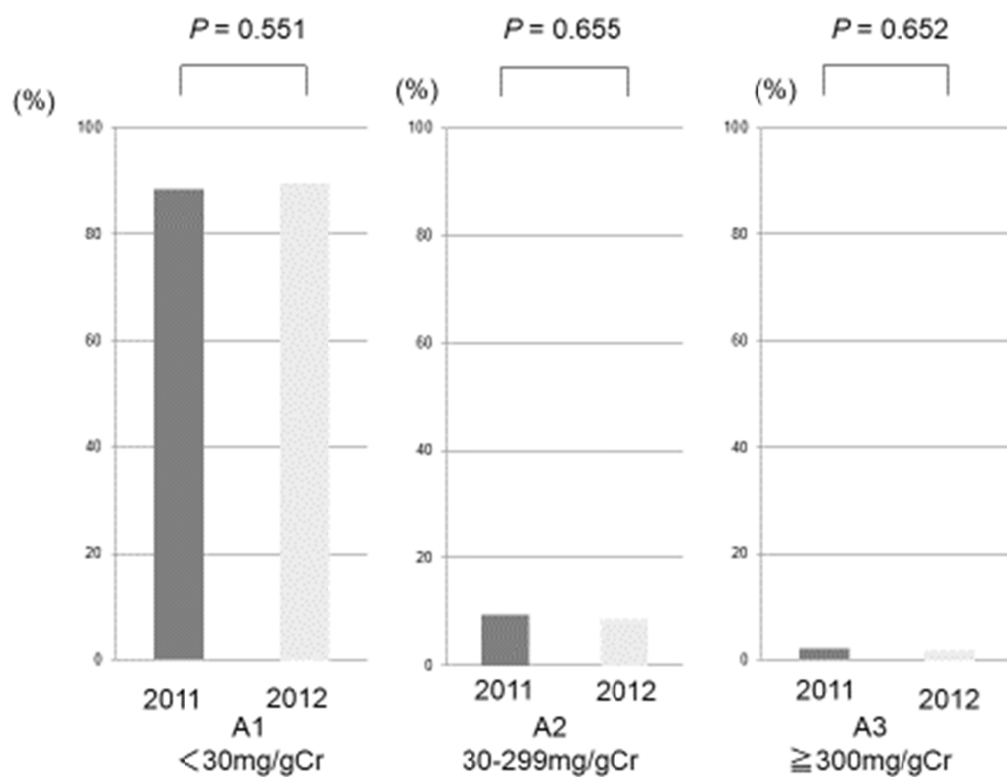
図 2 . 2011 年と 2012 年の eGFRcr、eGFRcys 中央値の変化



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



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

維持透析施設における HIV 陽性者の受け入れに関する実態調査

研究分担者 新田 孝作 東京女子医科大学腎臓内科 主任教授

研究要旨：わが国では HIV 感染の透析患者を受け入れる施設が少ないことが問題視され、社会問題となりつつある。そのため、厚生労働省の依頼を受けて、平成 22 年 11 月に日本透析医会・日本透析医学会から「HIV 感染患者透析医療ガイドライン」が策定された。我々は、一般維持透析施設における HIV 陽性患者受け入れの実態を調査する目的で、全国の維持透析施設を対象としてアンケート調査を行った。2012 年 10 月末に日本透析医学会施設会員 3,845 施設にアンケート調査票を郵送し、12 月末までに 1,951 施設から回答を得た（回収率 50.7%）。これまで HIV 陽性維持透析患者を受け入れた経験がある施設は 96 施設（4.9%）で、その過半数が関東地域に存在していた。これらの施設のうち、75 施設（78.1%）は、今後も HIV 陽性透析患者を受け入れると回答したが、これまで HIV 陽性透析患者の受け入れ経験がない 1,851 施設のうち、55.3% が今後も受け入れることは難しいと回答した。受け入れることが難しい理由として最も多かったのは、「HIV 陽性透析患者に対応するための実際的な透析マニュアルが未整備だから」であった。今回の研究結果は、透析施設における受け入れ実態を把握するのに有用であった。

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：安藤 稔、東京都立駒込病院腎臓内科 部長

する調査研究は少なく、その実態は未だ不明な点が多い。今回我々は、維持透析施設における HIV 感染患者受け入れの実態と意識を知るため、全国の透析施設を対象にアンケート調査を実施した。

A) 研究目的

HIV 陽性の維持透析患者を受け入れる民間透析施設が少ないことが問題視されつつある。そのため、厚生労働省の依頼を受けて、平成 22 年 11 月に日本透析医会・日本透析医学会から「HIV 感染患者透析医療ガイドライン」が策定された。これまで、本邦の HIV 陽性透析患者の受け入れに関

B) 研究方法

わが国の維持透析施設における HIV 陽性透析患者の受け入れの実態を調査するために、日本透析学会の協力を得て、全国の透析施設にアンケート調査を実施した。

➤ 送付先：日本透析医学会施設会員名

簿（2012年度版）に掲載されている透析施設3845カ所

- 送付時期：2012年10月下旬
- 回収期限：2012年12月末
- 調査内容：別紙1、2参照

（倫理面への配慮）

倫理性の確保の面から、送付先の医療機関に対して、本アンケート調査の実施目的や回収後の使用用途などを説明した。また、個人情報や施設情報については厳重に管理すること、また、回答内容は本研究以外の目的には使用致しないことを明記した。

C) 研究結果

➤ アンケート回答内容

2012年12月末までに、1,951施設から回答を得た。アンケート回収率は50.7%（1951/3845施設）であった。全国を9つの地域（北海道、東北、関東、北陸・甲信越、東海、近畿、中国、四国、九州・沖縄）に分けたところ、地域別回答率は47.8%（近畿）～62.2%（北海道）であり、著しい偏りは認めなかった。なお、HIV陽性透析患者受け入れ経験の有無に関しては、4施設（0.2%）が未記入であった。また、HIV陽性透析患者受け入れ経験があると回答した96施設のうち、5施設で受け入れたHIV患者総数が未記入（5.2%；5/96施設）であった。

- HIV陽性維持透析患者の受け入れ経験の有無と各施設における今後の方針

HIV陽性維持透析患者の受け入れ経験があると回答した施設は96施設（4.9%；96/1951施設）であった（**図1**）。地域別分布では、関東が55施設（57.3%）と最も多く、以下近畿（12施設、12.5%）、九州・沖縄（9施設、9.4%）、東海（8施設、8.3%）、北海道（4施設、4.2%）、北陸・甲信越（4施設、4.2%）、東北（3施設、3.1%）、四国（1施設、1.0%）、中国（0施設、0.0%）と続いた（**図2**）。関東地域55施設の内訳は、東京都が28施設と、約半数を占めた（受け入れ施設の29.2%）。

HIV陽性維持透析患者の受け入れ経験がある96施設では、これまでに総計150例（うちCAPD 5例）の患者を受け入れていたことが判明した。内訳をみると、関東が99例（66.0%）と最も多く、以下近畿（13例）、九州・沖縄（11例）、東海（10例）、北海道（6例）、北陸・甲信越（6例）、東北（4例）、四国（1例）、中国（0例）と続いた。

HIV陽性維持透析患者を受け入れ経験がある施設では、75施設（78.1%）が今後も受け入れると回答した（**図3**）。一方、受け入れ経験がない1,851施設に対して、「今後HIV陽性維持透析患者受け入れ依頼があった場合の対応」に関しては、「紹介・バックアップがあれば受け入れる」「受け入れを検討中」「今後も受け入れることは難しい」と回答した施設はそれぞれ23.2%、19.3%、55.3%であった（**図4**）。また、これらの質問に対する地域別の回答を示す（**表1**、**図5**）。

- HIV陽性透析者を今後も受け入れることが難しい理由

「今後も受け入れることは難しい」と回答した1023施設では、受け入れることが難しい理由として、以下があげられた(表2)。

上位3位

- 実際的なHIV透析対応マニュアルが未整備だから(550例)
- 医療スタッフ、他の患者へのHIV感染が心配(499例)
- 他の通院患者が不安になるなどの風評被害が心配(481例)

下位3位

- HIV陽性者への透析手順が特殊だと思うから(126例)
- HIV陽性者に対応するために人員を増やす必要があると思うから(195例)
- 職員の定期的なHIV抗体検査が必要で、その費用がかかると思うから(221例)

D) 考察

今回我々は、本邦における維持透析施設におけるHIV陽性者の受け入れに関する実態調査を行った。今回の調査では、HIV陽性透析患者を受け入れたことがある施設は4.9%で、秋葉らが2011年に調査し、2013年に報告した6.2%よりも低かった(透析会誌 2013; 46: 111-118)。その理由の一つとして、回答が得られた施設数が大幅に増加(約400施設; 1552→1951)したにも関わらず、受け入れ経験があると回答した施設数の増加はわずか(2施設; 94→96)であった点があげられる。した

がって、今回のアンケート調査に回答してこなかった施設の多くは、HIV陽性患者受け入れ経験がない可能性があるかと推察される。

HIV 陽性維持透析患者を受け入れた施設には、地域の偏りが顕著であることが明らかとなった。受け入れ経験があると回答した 96 施設中、55 施設(約 60%)は関東地域に存在しており、そのうち 28 施設(約 30%)が東京都であった。一方、近畿地域を除けば、HIV 陽性維持透析患者を受け入れたことがある施設は 10 に満たなかった。特に中国地域では、受け入れ経験のある施設は存在しなかった。この地域的な格差は、これまで受け入れた HIV 陽性透析患者の総数にも同様に反映されていた。実際に維持透析が必要となった場合、週に複数回通院する必要性が出てくるため、自宅から透析施設へのアクセスが重要となる。また、HIV 陽性維持透析患者は、HIV 診療拠点病院への通院をそれまで同様に別途継続しなければならない。したがって、HIV 陽性患者が維持透析に至った場合、患者住居(職場)および HIV 診療拠点病院と維持透析施設の地理的利便性などが関係し、受け入れ施設にこうした地域差がでるのかもしれない。

本調査では、HIV 陽性者を受け入れた経験がある施設の 78.1%が今後も受け入れると回答した。一方、HIV 陽性者の受け入れ経験がない施設の 55.3%が今後も受け入れが難しいと回答した。これらの結果は、前述した秋葉らの報告と大きな差は無かった。受け入れ難いと回答した理由としては、「実際的な HIV 透析対応

マニュアルが未整備」が最も高く、「HIV陽性者への透析手順が特殊だと思うから」が最も低かった。現場の透析従事者は、HIV感染症という疾患に対する理解はある程度持ちつつも、実際に針刺し事故や血液汚染などの具体的問題が起こった際の対応に戸惑いや不安があるということが伺える。今後、HIV陽性者が円滑に維持透析医療を受けることができるように、一般透析施設向けのより実践的なマニュアルの作成とともに、受け入れた透析施設へのサポート体制を厚生労働省、透析関連学会およびHIV関連学会が連携して整備して行く必要あろう。

2. 学会発表
特になし

E) 結論

全国の維持透析施設の4.9%がHIV感染者の受け入れ経験があった。HIV感染者を受け入れた経験がある施設では、今後も受け入れると回答した施設が多かった。一方、HIV感染者を受け入れた経験がない施設の半数以上は、今後も受け入れが難しいと回答した。受け入れが難しいと回答した理由としては、「実際的なHIV透析対応マニュアルが未整備だから」が最多であった。

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

図 1. 「HIV 陽性透析患者を受け入れた経験はございますか」という問いに対する回答

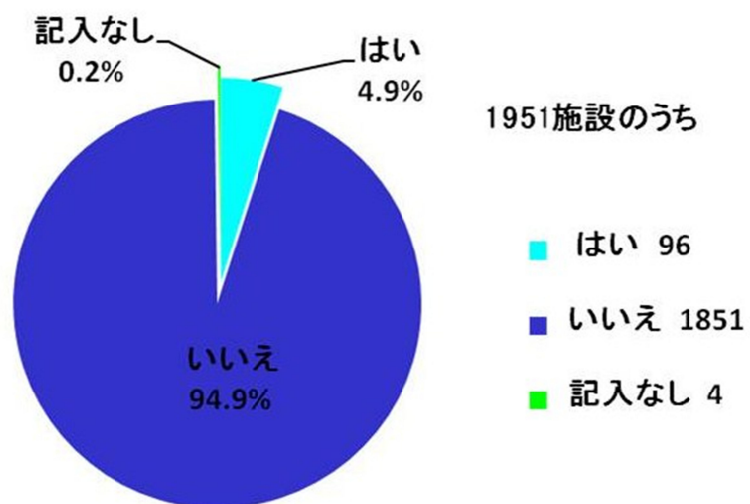


図 2. HIV 陽性透析患者の受け入れ経験施設数の地域別分布

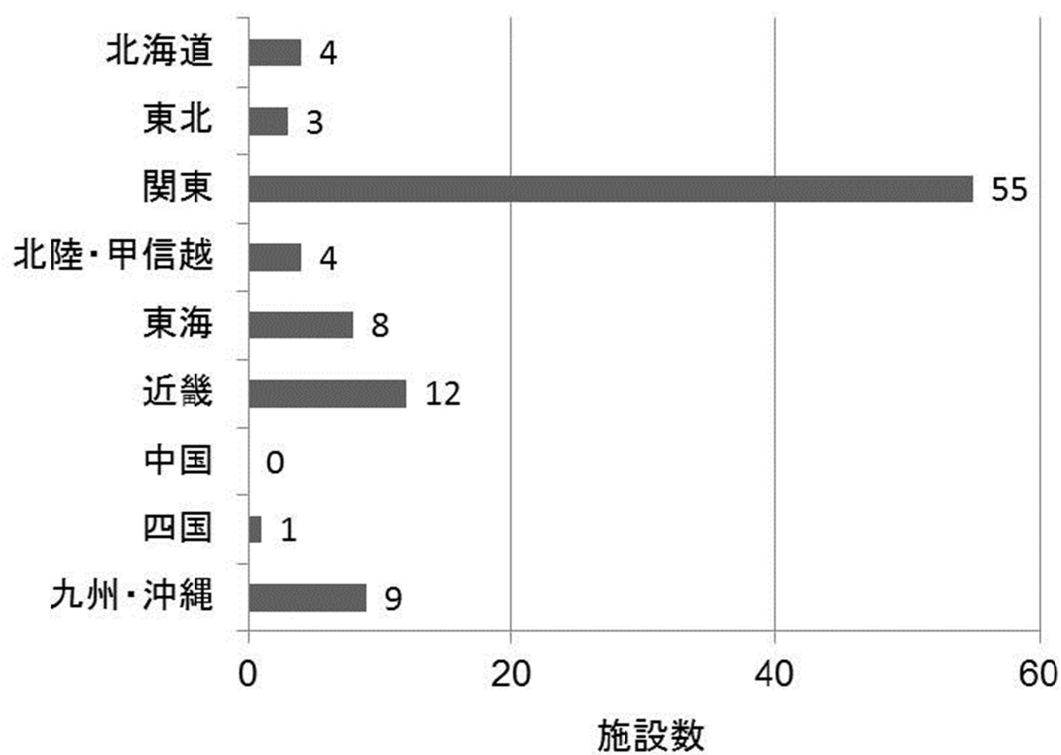


図 3. 「今後も HIV 陽性透析患者を受け入れますか」という問いに対する回答

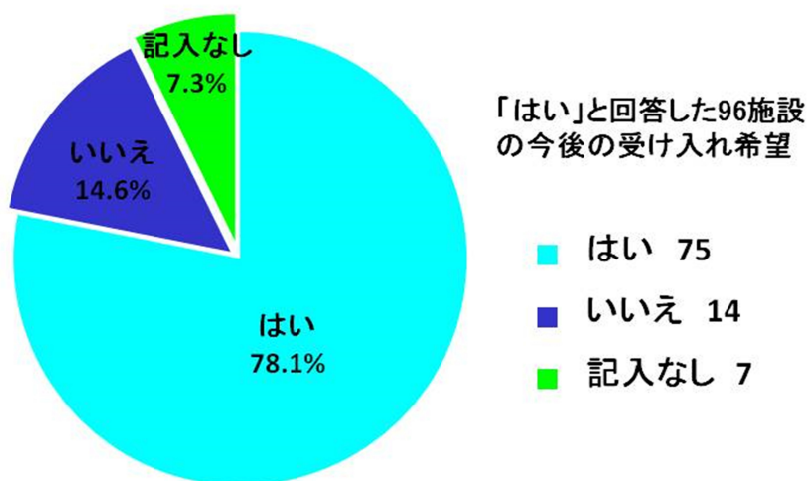


図 4. 「今後 HIV 陽性者受け入れ依頼があった場合の対応」という問いに対する回答

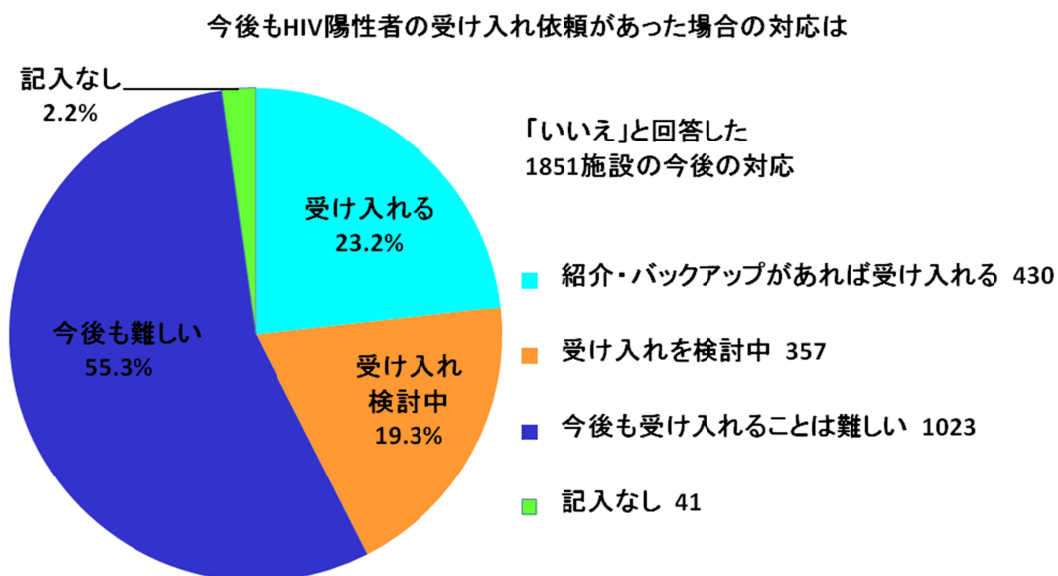
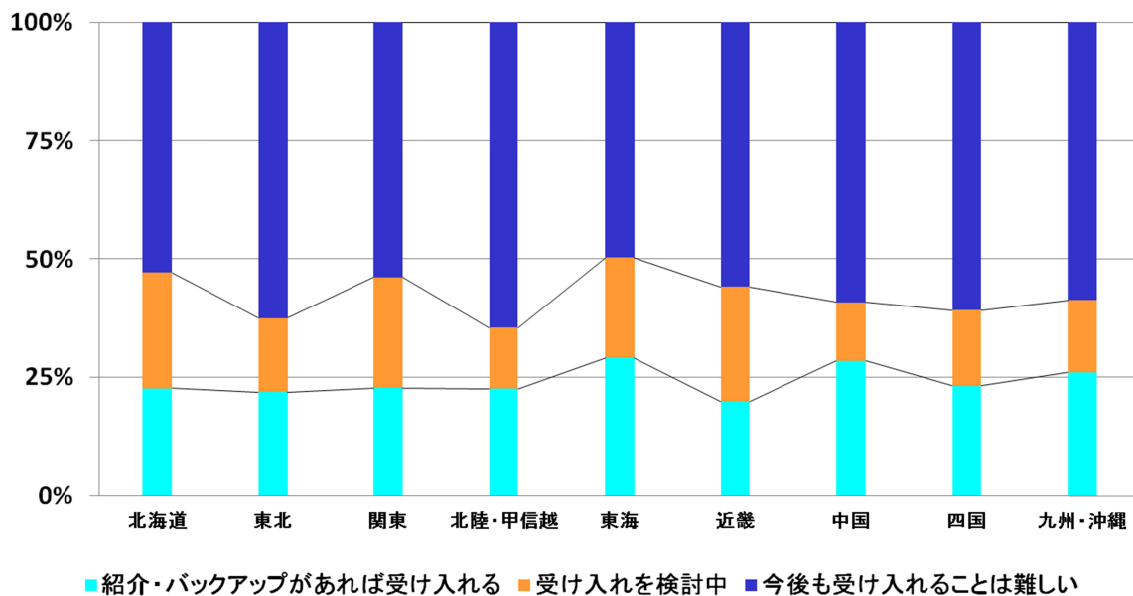


図 5. 「今後 HIV 陽性者受け入れ依頼があった場合の対応」という問いに対する地域別の回答



未記入であった 41 施設を除く 1810 施設での解析

表 1. 地域別に見た HIV 陽性透析者を受け入れに対する透析施設の意識調査

	透析施設数	透析者数	今後も受け入れは難しいと回答した施設数	紹介・バックアップがあれば受け入れる(例、%)	受け入れを検討中(例、%)	今後も受け入れることは難しい(例、%)	記入なし(例、%)
北海道	125	20635	120	27(22.5)	29(24.2)	63(52.5)	1(0.8)
東北	135	12216	132	28(21.2)	20(15.2)	80(60.6)	4(3.0)
関東	574	61594	518	115(22.2)	118(22.8)	272(52.5)	13(2.5)
北陸・甲信越	129	9197	125	28(22.4)	16(12.8)	80(64.0)	1(0.8)
東海	188	14738	180	51(28.3)	37(20.6)	87(48.3)	5(2.8)
近畿	299	22534	287	56(19.5)	68(23.7)	157(54.7)	6(2.1)
中国	138	10079	137	39(28.5)	17(12.4)	81(59.1)	0(0.0)
四国	73	6040	71	16(22.6)	11(15.4)	42(59.2)	2(2.8)
九州・沖縄	287	19680	278	70(25.2)	41(14.8)	158(56.8)	9(3.2)
記入なし	3	126	3	0(0.0)	0(0.0)	3(100.0)	0(0.0)
総計	1951	176839	1851	430(23.2)	357(19.3)	1023(55.3)	41(2.2)

表 2. 「今後も受け入れることは難しい」と回答した施設の理由（複数回答有）

項目	施設数
実際的な HIV 透析対応マニュアルが未整備だから	550
医療スタッフ、他の患者への HIV 感染が心配	499
他の通院患者が不安になるなどの風評被害が心配	481
血液曝露時に対応できる医師が不在で、その後のフォローも確立されていないから	480
患者のプライバシー保護が難しいと思うから	477
透析中に急変した際のバックアップ体制が得られるのか心配だから	462
HIV 陽性者専用のロッカー、ベッド、透析区域などが必要と思うから	441
HIV 陽性者の受け入れに対し、医療スタッフの理解が得られないと思うから	420
器具などの消毒、廃棄のために特別な業務が増えると思うから	362
誤穿刺など HIV 感染血液曝露時の対応がよくわからないから	353
透析膜のリークで、透析液側の配管が汚染された時などの対応が分からないから	267
職員の定期的な HIV 抗体検査が必要で、その費用がかかると思うから	221
HIV 陽性者に対応するために人員を増やす必要があると思うから	195
HIV 陽性者への透析手順が特殊だと思うから	126

<別紙1>

平成 24 年 10 月吉日

透析施設管理医師各位

平成 24 年度厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業
わが国の HIV 感染者における慢性腎臓病の有病率と予後に関する研究

研究代表者 東京都立駒込病院 感染症科 柳澤 如樹

研究分担者 東京都立駒込病院 腎臓内科 安藤 稔

研究分担者 東京女子医科大学 第四内科 新田 孝作

HIV 陽性透析患者の実態調査のお願い

謹啓

時下、先生におかれましては益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。

さて、本邦では HIV 感染者の慢性腎臓病が増加傾向にあり、それに伴って、今後維持透析が必要になってくるケースが増加してくるものと思われます。しかし、本邦では HIV 陽性透析患者の一般透析クリニックでの受け入れ拒否が一部で社会問題化しつつあります。この問題に対処すべく、厚生労働省疾病対策課の指示下に日本透析医会・日本透析医学会はワーキング・グループを立ち上げ、「HIV 感染患者透析医療ガイドライン」を平成 22 年 11 月に上梓した経緯があります。

本件につき、平成 24 年度厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業「わが国の HIV 感染者における慢性腎臓病の有病率と予後に関する研究」の一環として、本邦における HIV 陽性透析患者の実態調査を実施することとなりました。

本調査の集計結果につきましては、学会発表などを通じて、「HIV 陽性透析患者の増加動態」を把握し、この分野での厚生労働行政に役立てていきたいと存じます。また、ご回答頂きました先生方の個人情報や施設情報、患者情報につきましては、外部に流出しないよう十分注意を払いますとともに、上記以外の目的には使用致しません。

つきましては、ご多用中と存じますが、主旨をご理解頂き、可能な限り、調査用紙にご回答の上、返信用封筒にて **10月31日(水)**までにご返送頂きますよう、何卒よろしくお願い申し上げます。

謹白

平成 24 年度厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業
わが国の HIV 感染者における慢性腎臓病の有病率と予後に関する研究

調査用紙

1. 貴透析施設名 _____
2. 貴透析施設の場所
北海道 東北 関東 北陸・甲信越 東海
近畿 中国 四国 九州・沖縄
3. 平成 24 年 10 月現在、何例の維持透析 (CAPD を含む) を実施しておりますか。 _____ 例 (内 CAPD _____ 例)
4. 平成 24 年 10 月現在、HIV 陽性透析患者を受け入れた経験はございますか。 はい いいえ
5. 4 で「はい」と回答した方にお尋ねします。
 - これまで受け入れた HIV 陽性透析患者総数 _____ 例 (内 CAPD _____ 例)
 - 現在の HIV 陽性透析患者数 _____ 例 (内 CAPD _____ 例)
 - 今後も HIV 陽性透析患者を受け入れますか。 はい いいえ
6. 問 4 で「いいえ」と回答した透析施設にお尋ねします。
 - 今後 HIV 陽性者受け入れ依頼があった場合の対応
紹介・バックアップがあれば受け入れる 受け入れを検討中 今後も受け入れることは難しい
 - 「今後も受け入れることは難しい」と回答した方のみ、お答えください。理由 (複数回答可)
 - 他の通院患者が不安になるなどの風評被害が心配
 - 医療スタッフ、他の患者への HIV 感染が心配
 - 患者のプライバシー保護が難しいと思うから
 - HIV 陽性者の受け入れに対し、医療スタッフの理解が得られないと思うから
 - 器具などの消毒、廃棄のために特別な業務が増えると思うから
 - HIV 陽性者に対応するために人員を増やす必要があると思うから
 - 職員の定期的な HIV 抗体検査が必要で、その費用がかかると思うから
 - HIV 陽性者専用のロッカー、ベッド、透析区域などが必要と思うから
 - HIV 陽性者への透析手順が特殊だと思うから
 - 誤穿刺など HIV 感染血液曝露時の対応がよくわからないから
 - 血液曝露時に対応できる医師が不在で、その後のフォローも確立されていないから
 - 透析膜のリークで、透析液側の配管が汚染された時などの対応が分からないから
 - 実的な HIV 透析対応マニュアルが未整備だから
 - 透析中に急変した際のバックアップ体制が得られるのか心配だから
 - その他 (コメント: _____)

ご協力誠に有難うございました。

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

慢性血液透析に導入された HIV 陽性患者の臨床経過と生命予後

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 感染者の生命予後は抗 HIV 薬の多剤併用療法(antiretroviral therapy ; ART) の登場により劇的に改善したが、長期生存例の増加に伴い、HIV 陽性慢性透析患者の出現が新たな社会問題となっている。本邦には、慢性血液透析 (HD) に導入された HIV 感染者の臨床経過及び生命予後を検討した報告はない。我々は、2004 年 4 月から 2013 年 3 月までに、当院で慢性 HD 導入に至り、サテライト施設で外来通院治療が可能であった全 HIV 陽性患者 9 例を対象とし、導入後の臨床病像、HIV 感染コントロール状態、主な新規合併症、入院回数、延べ入院日数、生命予後を調査した。慢性 HD 導入時の年齢は 53.0 ± 8.8 歳で、観察期間中央値は 4.6 年 (範囲 3.5 - 8.9 年) であった。全例が ART を継続し、5 年累積生存率は 88.9% であった。導入後調査時の血液データは、通常 HD 患者での管理範囲内であり、HIV 感染コントロールも良好だった。新規合併症は心疾患 5 例、細菌性肺炎 3 例、中咽頭癌 1 例を 6 例の患者に認めた。導入後の入院回数は 2.2 ± 1.4 回、延べ入院日数は 58.0 ± 51.8 日だった。針刺し事故、他者への HIV 感染事例はなく、風評などもなかった。導入後も HIV 感染コントロールは問題なく行われ、QOL や生命予後は良好だった。

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: 安藤 稔、東京都立駒込病院腎臓内科 部長

研究協力者: 原 正樹、東京都立駒込病院腎臓内科 医員

したアンケート調査では、慢性透析患者 176,839 例中、CAPD 患者 4 例を含む 42 例 (0.024%) がその時点で透析を施行中であることが判明した。

これまでに本邦の HIV 陽性慢性透析患者を対象とした、透析導入後の HIV 感染コントロールの変化や合併症併発率、QOL、生命予後、他者への HIV 感染の有無などの臨床経過についての報告は皆無である。今回我々は、当院で慢性血液透析 (HD) に導入し、その後サテライト施設に転医して維持透析を継続し、十分な臨床経過の検討が可能であった HIV 患者

A) 研究目的

本邦における HIV 患者の増加に伴い、HIV 陽性慢性腎臓病 (CKD) 患者数も増加しており、新たな合併症となっている。我々が行った、本邦の透析施設を対象と

9 例のデータを精査し、導入後の臨床病像、生命予後を明らかにした。

B) 研究方法

2004 年 4 月から 2013 年 3 月までに、当院感染症科外来に通院し、継続的に検査及び治療を受けていた HIV 陽性者の中で、CKD より慢性 HD 導入に至った 9 症例を対象とした。HIV 治療は導入後も当院感染症科外来に通院し、継続して行われていた。

当院の電子診療録を用いて、HD 導入時の年齢、性別、導入原疾患、高血圧症の有無、糖尿病の有無、B 型肝炎の合併、C 型肝炎の合併、HD 導入時及び慢性透析期の HIV 感染コントロール状態、血液検査所見、ART 有無、導入後の ART 変更の有無、合併症（心疾患、感染症、悪性腫瘍）透析導入後の入院回数、延べ入院日数、生命予後を調査した。

生命予後の解析は、慢性 HD 導入後の累積生存率を計算し、年齢、性別、糖尿病合併率をマッチさせた、同時期に当院で慢性 HD に導入した非 HIV 患者 19 例と比較し、Kaplan-Meier 曲線で示し、各々の群間における有意差を Log-rank test で検定した。

C) 研究結果

➤ 慢性 HD 導入時の患者背景

慢性 HD に導入された HIV 患者 9 症例と対照患者の臨床的背景と導入時データを表 1 に示す。

➤ 調査時点（2013 年 9 月）での患者病像及び血液検査所見の変化

2013 年 9 月末時点で、導入後新規合併症や入院回数、延べ入院日数などを示した患者一覧を表 2 に、HD 導入時と比較した生存例 7 例の血液検査所見を表 3 に示した。慢性 HD 導入後の観察期間は平均 5.0 ± 1.7 年（中央値 4.6 年 [3.5 - 8.9 年]）であり、慢性 HD 導入後の ART の変更例は 3 例であった。1 例は途中で心不全のため CAPD に変更された。心疾患の新規発症は 5 例（狭心症 + 心不全 2 例、急性心筋梗塞 1 例、狭心症 1 例、心不全 1 例）感染症罹患は 3 例（細菌性肺炎 3 例）癌罹患は 1 例（中咽頭癌 1 例）に認められた。HD 導入後の観察期間中の総入院回数は 2.2 ± 1.4 回であり、延べ入院日数は 58.0 ± 51.8 日であった。慢性透析期の Hb、Alb、K、Ca、iP、iPTH の値と導入時の値には有意差は認めなかったが、 β_2 MG のみ慢性透析期では導入時と比較して有意に高値であった。CD4 陽性リンパ球数は 266 ± 148 cells/ μ L、HIV-RNA 量は全例で 50 copies/mL 未満であり、HD 導入後も HIV 感染コントロールはほぼ変わらず良い状態で保たれていた。多くの患者では合併症入院治療時を除けば、ほぼ通常の慢性 HD 患者と同様の通院が可能な ADL レベルに保たれていた。抗 HIV 薬の予防内服を必要とするような針刺し事故や血液汚染に関連した医療従事者および患者間の HIV 感染事象の報告はなかった。また、風評

などにより、透析クリニックの変更を余儀なくされた患者は調査時点でいなかった。

➤ 慢性 HD 導入後の生命予後

同時期に慢性 HD に導入された年齢、性別、糖尿病合併率をマッチさせた非 HIV 患者 19 例と累積生存率を比較した、導入後 5 年の生存曲線を図 1 に示した。導入後 5 年の累積生存率は 88.9%であり、非 HIV 患者の 79.9%と比較して、両者に有意な差は認めなかった ($P = 0.4505$)。

D) 考察

本研究では、東京のエイズ診療中核拠点病院感染症科に通院する HIV 感染者で、CKD から慢性 HD 導入に至った患者の導入後の臨床経過と生命予後を報告した。HIV 陽性慢性 HD 導入患者の 5 年累積生存率 88.9%であり、対照群と比較して、有意差はなかった。HD 導入後の臨床経過では、(1) HD 導入後も HIV 感染のコントロールは良好に維持され、(2) 慢性透析期のデータは、導入時と比較して、 β_2 MG 以外に大きな変化はなく、一般の慢性透析患者の管理範囲内におさまっており、(3) HD 導入後の新規合併症としては心疾患が 5 例と多かった。QOL の観点からは、平均 5 年間の観察期間内で、 2.2 ± 1.4 回、 58.0 ± 51.8 日の入院があり、生存者のうち、1 例は在宅医療を要する状態となっていたが、6 例は、通院外来透析の継続は可能であった。医療従事者および他患者に対する HIV 感染の事例はなく、患者の透析施設移動もなかった。

E) 結論

HIV 感染患者の中で、CKD から HD 導入に至った 9 症例の導入後経過を明らかにした。HD 導入後の心疾患併発率が高かったが、5 年生存率は比較的良好であり、HIV 感染コントロール状態に変化はみられず、ほとんどの患者は、外来通院透析が可能であった。

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
原正樹、土谷健、新田孝作、安藤稔. HIV 合併維持透析患者 8 例の臨床病像、合併症、予後の検討. 第 57 回日本透析学会学術集会・総会、2012、札幌.

表1. 慢性血液透析に導入されたHIV陽性患者9例の導入時背景とデータ

	HIV 陽性慢性血液透析患者 (N = 9)	対照患者 (N = 19)
年齢, years	53.0 ± 8.8	56.2 ± 9.6
男性, 例数	9	19
日本人, 例数	9	19
HAART 治療 (+), 例数	9	-
腎原疾患		
糖尿病性腎症, 例数	5	11
腎硬化症, 例数	1	5
多発性嚢胞腎, 例数	1	0
その他, 例数	2	3
高血圧症有り, 例数	7	16
糖尿病有り, 例数	5	11
HBV 表面抗原 (+), 例数	0	1
HCV 抗体 (+), 例数	2	1
血液検査所見		
Cr, mg/dL	6.8 ± 1.3	7.0 ± 2.4
Hb, g/dL	8.1 ± 1.8	9.0 ± 1.4
Alb, g/dL	3.3 ± 0.3	3.3 ± 0.8
K, mEq/L	4.6 ± 0.6	4.7 ± 1.0
Ca, mg/dL (Alb 補正)	8.6 ± 0.9	8.6 ± 0.9
iP, mg/dL	5.4 ± 1.2	5.1 ± 1.5
iPTH, pg/mL	252 ± 149	148 ± 92
β2MG, mg/L	17.2 ± 5.6	11.9 ± 6.2
CD4+ T cell count, cells/μL	274 ± 85	-
HIV-RNA level < 50 copies/mL, %	100	-

表2. 調査時HIV患者9例の臨床病像

	年齢	性別	透析 年数	HAART 変更有無	合併症	入院 回数	入院 日数	透析 種類	生命 予後
1	74	男	8.9	+	心筋梗塞、肺炎	3	88	HD	死亡
2	61	男	6.0	-	中咽頭癌	5	135	HD	死亡
3	59	男	5.8	-	狭心症、心不全、肺炎	3	27	HD	生存
4	56	男	5.7	-	狭心症、心不全、肺炎	2	75	HD	生存
5	54	男	4.5	-	-	0	0	HD	生存
6	58	男	4.6	-	-	2	31	HD	生存
7	49	男	4.6	+	狭心症	2	28	HD	生存
8	41	男	4.2	+	-	1	5	HD	生存
9	66	男	3.5	-	心不全	2	133	PD	生存

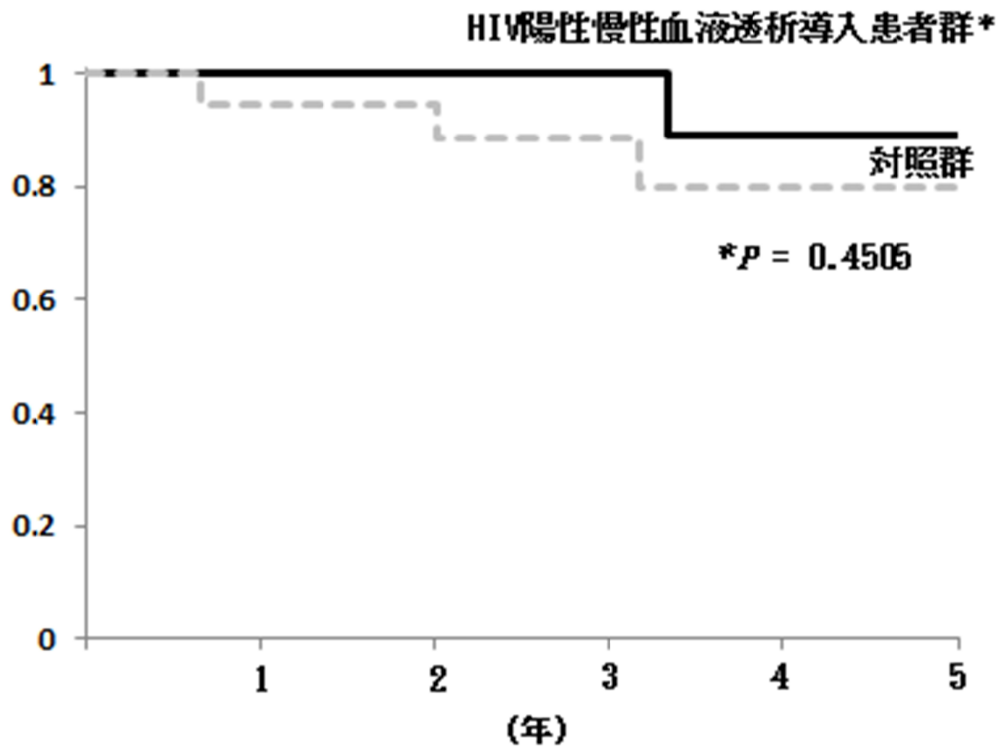
HAART, highly active antiretroviral therapy; HD, hemodialysis; PD, peritoneal dialysis

表3. 生存HIV患者7例の導入時と慢性透析期のデータの比較

	慢性 HD 導入時	慢性透析期	P value
HAART 治療率, %	100	100	NS
CD4 (cells/ μ L)	277 \pm 91	266 \pm 148	NS
HIV-RNA level < 50 copies/mL, %	100	100	NS
Hb (g/dL)	8.3 \pm 1.7	10.0 \pm 1.1	NS
Alb (g/dL)	3.2 \pm 0.2	3.7 \pm 0.4	NS
K (mEq/L)	4.6 \pm 0.6	4.9 \pm 0.9	NS
Ca (mg/dL)	8.0 \pm 0.8	8.8 \pm 0.5	NS
iP (mg/dL)	5.5 \pm 1.2	6.0 \pm 1.1	NS
iPTH (pg/mL)	209 \pm 105	156 \pm 123	NS
β 2MG (mg/L)	18.5 \pm 4.6	36.5 \pm 10.1	0.0043

HD, hemodialysis; HAART, highly active antiretroviral therapy; HIV, human immunodeficiency virus; Hb, hemoglobin; Alb, albumin; K, potassium; Ca, calcium; iP, inorganic phosphate; iPTH, intact parathyroid hormone; β 2MG, beta 2-microglobulin; NS, not significance

図1. 慢性血液透析導入後の生命予後 (n=9)



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 ($\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$)〕、アルブミン尿を 3 区分(正常 [A1], 30mg/gCr 未満; 微量 [A2], $30 - 299\text{mg/gCr}$; 顕性 [A3] 300mg/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 $[\text{eGFRcr} (\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2) = 194 \times \text{Serum}$

$\text{creatinine}^{-1.094} \times \text{Age}^{-0.287} \times 0.739$ (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%; $P < 0.0001$) (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)

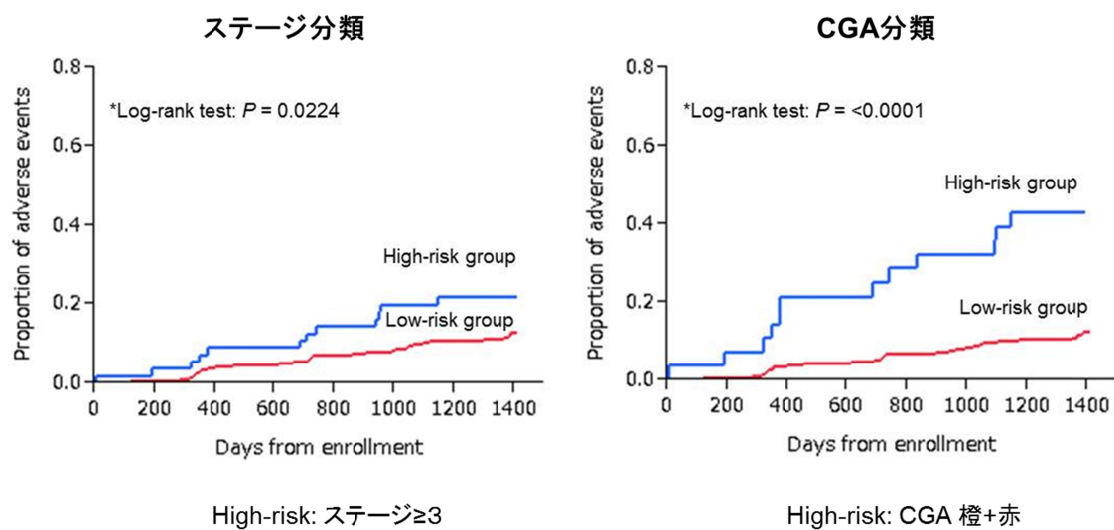
CKDの重症度は死亡、末期腎不全、心血管死亡発症のリスクを緑のステージを基準に、黄、オレンジ、赤の順にステージが上昇するほどリスクは上昇する。アルブミン尿の排泄量は正常 (30 mg/gCr未満)、微量 (30 - 299 mg/gCr)、顕性 (300 mg/gCr以上) と定義する。緑、黄、オレンジ、赤の各ステージにおける有病率は、それぞれ74.0%、17.5%、5.9%、2.6%であった。

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



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 患者の予後予測における血清シスタチン C の有用性

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：慢性腎臓病（CKD）診療ガイド 2012 は、原因（Cause: C）を考慮し、推算腎機能（eGFR: G） 蛋白尿（アルブミン尿: A）を組み合わせる CGA 分類を提唱している。eGFR は血清クレアチニン（Cr）または血清シスタチン C（Cy）値を基にして計算する。しかし、HIV 陽性患者の CKD 評価に eGFRcy と eGFRcr のいずれを用いるのが適切かは検討されていない。HIV 患者 661 例を対象に、複合アウトカム（総死亡、心血管障害、または腎機能低下）の発症を 4 年間前方視的に調査した。「eGFRcr + 蛋白尿による CGA 分類」および「eGFRcy + 蛋白尿による 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（赤 + 橙）と低リスク群（緑 + 黄）で 2 つに層別し、Kaplan-Meier 生存曲線を求め、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た多変量 Cox 回帰分析により計算した。両 CGA 分類とも、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（eGFRcr, 42.9% vs 11.1%；eGFRcy, 54.5% vs 11.0%；各 $P < .0001$ ）が、Cox 解析では、eGFRcy での高リスク群のみが、アウトカム発症と有意に関連した（HR = 2.74；95%信頼区間、1.21 - 5.86、 $P = 0.0164$ ）。CGA で高リスク群に分類される HIV 患者の予後は不良と思われる。分類に血清 Cy を用いると、その信頼性が高まる可能性がある。

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

慢性腎臓病（CKD）診療ガイド 2012 は、原因（Cause: C）を考慮し、推算糸球体濾過量（eGFR: G）、蛋白尿（アルブミン尿: A）を組み合わせる CGA 分類を提唱している。一般的に eGFR は、血清クレアチニン（Cr）

値を基にして計算を行う。しかし、日本腎臓学会は同ガイドにおいて、日本人に適応可能な血清シスタチン C（Cy）を用いた eGFR の推算式を提唱した。血清 Cy は、非糖鎖性のアミノ酸 120 残基からなる分子量 13.36kD 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 Cy は、筋肉量、食事、運動、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 Cy は早期腎障害の指標として血清 Cr より有用である可能性がある。しか

し、これまでHIV感染者のCKD評価にeGFRcyとeGFRcrのいずれを用いるのが適切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、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 および Cy 濃度を測定し、検尿で蛋白尿の有無を検査した。CGA 分類に従い 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($\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$)]、蛋白尿を尿試験紙法により 3 区分 [A1] \pm 以下、[A2] 1+~2+、[A3] 3+以上)に分け、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。eGFR は、日本腎臓学会が作成した推算式を用いた[eGFRcr ($\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$) = $194 \times \text{Serum creatinine}^{-1.094} \times \text{Age}^{-0.287} \times 0.739$ (if female); eGFRcy ($\text{mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$) = $[104 \times \text{serum cystatin C}^{-1.019} \times 0.996^{\text{age}} \times 0.929$ (if female)] - 8]。

「eGFRcr + 蛋白尿による CGA 分類」および「eGFRcy + 蛋白尿による 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(赤 + 橙)と低リスク群(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た多変量 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($<50 \text{ copies}/\text{mL}$)であった。抗HIV薬は90.2%で使用されていた。

eGFRcrおよびeGFRcyを用いて作成したヒートマップを表2に示す。eGFRcyを用いた場合、高リスク群(赤 + 橙)の有病率は0.8%低下し(3.4% versus 4.2%)、低リスク群(緑 + 黄)の有病率は0.8%増加した(96.6% versus 95.

8%)

両CGA分類とも、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 (eGFR_{cr}, 42.9% vs 11.1%; eGFR_{cy}, 54.5% vs 11.0%; 各 $P < 0.0001$) (図1)。多変量Cox回帰分析では、eGFR_{cy}での高リスク群は、アウトカム発症と有意に関連した (HR = 2.74; 95%信頼区間、1.21 - 5.86, $P = 0.0164$) (表3)。一方、eGFR_{cr}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 (4.85 [2.50 - 8.61], $P = < 0.0001$)、多変量解析では有意差を示さなかった (1.79 [0.85 - 3.52], $P = 0.1210$)。

D) 考察

本研究では、血清Cyを用いて計算したeGFR値を用いることで、予後予測の精度を高められることが示唆された。血清Cyは主に腎機能の指標として用いられるが、慢性炎症を反映するバイオマーカーであるという特徴を合わせもつ (Am J Kidney Dis 2013; 62:595-603)。慢性炎症はがんやCVDの発生と密接に関連するため、シスタチンCは腎機能の指標以上の臨床的な意味合いをもつ可能性がある。一方、シスタチンCはHIV-RNA量に影響されることが報告されている (Antivir Ther 2008; 13:1091-1095)。HIV感染者におけるその有用性に関しては、今後更なる検証が必要である。

E) 結論

CGAで高リスク群に分類されるHIV患者の予後は不良と思われる。分類に血清Cyを用いると、その信頼性が高まる可能性がある。

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., Ando, M., Ajisawa, A., Tsuchiya, K., and Nitta, K.. Estimated glomerular filtration rate based on serum cystatin C provides prognostic information beyond its role as an index of kidney function. 50th ERA-EDTA Congress. May 24-27, 2013, Istanbul, Turkey.
2. 柳澤如樹、安藤稔、菅沼明彦、今村顕史、味澤篤. HIV感染者における血清シスタチンCに基づく推算糸球体濾過量値の有用性. 第87回日本感染症学会学術講演会、2013、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
eGFRcr, <60 mL/min/1.73 m ²	56 (8.5)
血清シスタチン C, mg/L	0.80 ± 0.25
eGFRcy, <60 mL/min/1.73 m ² , no. (%)	24 (3.6)
蛋白尿 (≥1+), 人(%)	66 (10.0)
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. 「eGFRcr + 蛋白尿」「eGFRcy + 蛋白尿」を用いたHIV感染者の分布

GFR 区分	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	正常 [A1]	軽度 [A2]	高度 [A3]
G1	≥ 90	235 (35.6%)	11 (1.7%)	1 (0.1%)
		478 (72.3%)	24 (3.6%)	0 (0.0%)
G2	60 - 89	326 (49.3%)	29 (4.4%)	3 (0.2%)
		109 (16.4%)	22 (3.3%)	5 (0.7%)
G3a	45 - 59	32 (4.8%)	10 (1.5%)	2 (0.3%)
		6 (0.9%)	6 (0.9%)	3 (0.2%)
G3b	30 - 44	2 (0.3%)	2 (0.3%)	1 (0.1%)
		2 (0.3%)	2 (0.3%)	0 (0.0%)
G4	15 - 29	0 (0.0%)	2 (0.3%)	5 (0.7%)
		0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (0.2%)
G5	< 15	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)

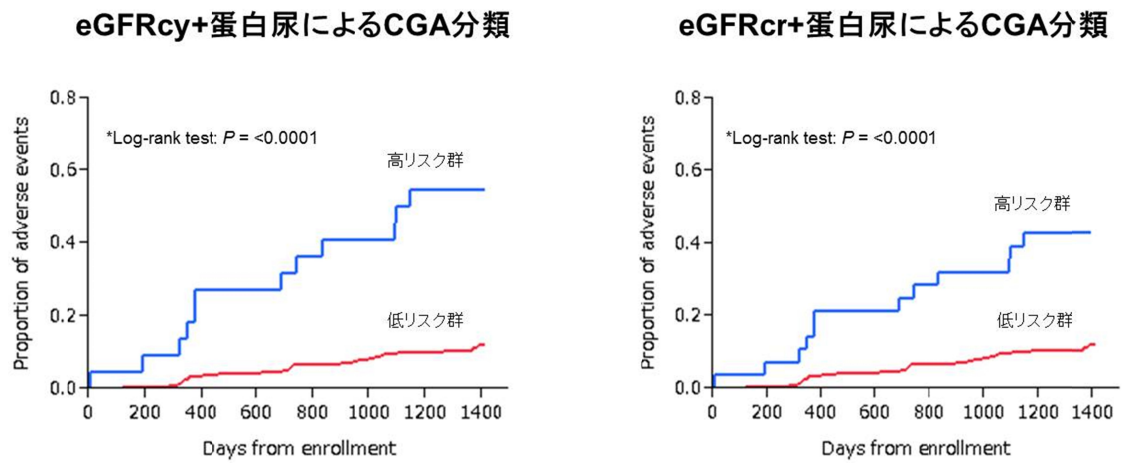
各カラムの上段はeGFRの計算に血清Crを用いた結果を、下段は血清Cyを用いた結果を示す。eGFRcyを用いた場合、高リスク群（橙 + 赤）の有病率は0.8%低下した（3.4% versus 4.2%）。

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
高リスク群 (eGFRcy + 蛋白尿)	6.67 (3.44-11.9)	<0.0001*	2.74 (1.21-5.86)	0.0164*
年齢, 歳	1.04 (1.02-1.06)	0.0002*	1.02 (0.99-1.04)	0.1603
総コレステロール, mg/dL	1.005 (1.001-1.011)	0.0174*	1.002 (0.997-1.007)	0.3522
CRP, mg/dL	1.21 (1.07-1.32)	0.0064*	1.11 (0.97-1.22)	0.1191
Log CD4数, cells/μL	0.23 (0.14-0.38)	<0.0001*	0.21 (0.10-0.46)	<0.0001*
Log HIV-RNA量, cp/mL	1.09 (0.88-1.32)	0.4046	0.77 (0.56-1.02)	0.0697
高血圧 (+)	1.55 (0.92-2.50)	0.0970	1.02 (0.57-1.74)	0.9512
糖尿病 (+)	6.40 (3.81-10.4)	<0.0001*	3.21 (1.72-5.84)	0.0004*
C型肝炎 (+)	2.13 (0.83-4.49)	0.1092	1.39 (0.52-3.07)	0.4743

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

図1. 予後予測能の比較（「eGFRcy + 蛋白尿」と「eGFRcr + 蛋白尿」）



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 感染者における骨密度低下

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： HIV 感染者の長期合併症の一つとして骨粗鬆症および骨折が問題となっている。慢性腎臓病（chronic kidney disease；CKD）も骨折の危険因子とされ、CKD 患者における骨折予防は重要な対策の一つである。東京医科大学病院に通院する 50 歳以上の HIV 感染者を対象に骨密度の評価について調査し、危険因子について分析した。156 例の 50 歳以上の HIV 症例のうち、95 例（男性 89 例、女性 6 例）において骨密度検査が実施されていた。WHO 基準における骨粗鬆症は 17 例（18%）、骨減少症は 48 例（50%）であり、Young Adult Mean（YAM）では YAM 70%未満の症例は 23 例（24.2%）であり、YAM 70%以上 80%未満は 25 例（26.3%）であった。骨粗鬆症の有病率は欧米の報告と同程度であった。骨減少症および骨粗鬆症を骨密度低下例とすると 65 例（68%）で認められ、正常例に比較して骨密度低下例は有意に BMI が低下していた。他の危険因子に関して有意差は認められないが、骨密度低下症例において高血圧・脂質異常症・CKD が多い傾向が認められた。抗 HIV 療法（antiretroviral therapy；ART）との関連についても有意差は認めないが、ART 実施期間や tenofovir disoproxil fumarate（TDF）使用期間は長い傾向が認められた。

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

A) 研究目的

HIV感染者は骨折の有病率が高く、患者層の高齢化や治療の長期化に伴い骨粗鬆症が問題となっている。欧米ではHIV感染者の骨粗鬆症は約15%、年齢一致非感染者の3.7倍とされる（AIDS 2006;20:2165-74）。一方で糖尿病、脂質異常症、高血圧、メタボリック症候群、慢性腎臓病（chronic kidney disease；CKD）、慢性閉塞性肺疾患（chronic obstructive pulmonary

disease；COPD）などは骨折の危険因子である（日本骨粗鬆症学会「生活習慣病骨折リスクに関する診療ガイド」）。HIV感染者は生活習慣病の合併例が同年齢の非感染者に比較して多く、これらの因子も骨密度低下に影響すると考えられている（Clin Infect Dis 2011;53:1130-9）。本邦のHIV感染者における骨粗鬆症や骨折の報告は少なく、現状は不明である。高齢化が進むHIV感染者において骨粗鬆症や骨折は重要な合併症の一つであり、CKDや骨粗鬆症は共通の危険因子が多く、CKDそのものも骨折の危険因子であることから、骨粗鬆症・骨折はCKDとともに

注意すべき長期合併症の一つである。本邦における現状を調査するために、我々は東京医科大学病院に通院するHIV感染者で、比較的高齢な患者（50歳以上）における骨密度低下の現状を評価した。

B) 研究方法

2012年1-12月に当科受診した50歳以上のHIV感染者156例で骨密度検査を行った95例（60.9%）を対象とした。骨密度測定はHOLOGIC社によるdual-energy X-ray absorptiometry（DXA）を実施し腰椎および大腿骨頸部の部位で測定した。DXAで得られた骨密度と若年成人の骨密度を比較した標準偏差を T-Scoreと呼ぶ。WHO の診断基準（表1）では閉経後女性と50歳以上男性では骨粗鬆症はDXAによる骨密度測定で T-Scoreが $-2.5SD$ 以下の状態と定義される。本邦においては骨密度の指標として健常若年成人の平均値であるYoung Adult Mean（YAM）に対し%表示した%YAMが一般的に使用されている。原発性骨粗鬆症は%YAM 70未満と定義され、T-Scoreにおける -2.5 未満に相当する。70～80は骨量減少とされる。腰椎と大腿骨頸部の両方を実施した場合は、いずれか低い方の値を判定に用いた。関連する危険因子として高血圧・糖尿病・CKD・脂質異常症についておよびHIV感染症の状態について診療録を参照し後方視的に調査した。高血圧は、収縮期血圧 $\geq 140\text{mmHg}$ または拡張期血圧 $\geq 90\text{mmHg}$ 、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。脂質異常症は主治医の記載あるいはスタチン系およびフィbrate系の薬剤を使用している症例と定義した。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）実施の割合と使用期間、骨密度低下や骨折への関連が指摘されているtenofovir disoproxil fumarate（TDF）使用および使用期間について診療録を参照し調査した。連続変数はStudent's t検定、名義変数は χ^2 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）

倫理性の確保のため、本研究は東京医大の倫理委員会の承認を得て、臨床研究に関する倫理指針に基づき実施した。

C) 研究結果

1. HIV感染者の骨密度低下の割合

対象となった95例（男性89例、女性6例）の年齢の中央値は57歳であった。BMIの中央値は 22.0 kg/m^2 でCD4陽性リンパ球数の中央値は $455.8/\mu\text{L}$ であった。94例（99%）でARTが実施されており、HIV-RNAが50コピー/mL未満に抑えられていた症例は89例（94%）であった。喫煙者は24例（25.3%）、慢性腎臓病は13例（13.7%）、糖尿病は7例（7.4%）認められた。図1、2に骨密度による割合を示す。WHO基準に

おける骨粗鬆症は17例(17.9%)、骨減少症は47例(49.5%)であった。YAM 70%未満の症例は23例(24.2%)であり、YAM 70%以上80%未満は25例(26.3%)であった。部位別に集計した結果を図3、4に示す。腰椎ではWHO基準における骨粗鬆症は12例(12%)、骨減少症は33例(34%)であった。YAM 70%未満の症例は9例(9%)であり、YAM 70%以上80%未満は15例(16%)であった。大腿骨頸部ではWHO基準における骨粗鬆症は9例(9%)、骨減少症は50例(53%)であった。YAM 70%未満の症例は20例(21%)であり、YAM 70%以上80%未満は25例(26%)であった。全体として骨密度低下を認めた症例(骨粗鬆症・骨減少症)は65例(68%)で認められた。

2. 骨密度低下と危険因子

骨密度低下例と正常例で比較したところ(表2)、年齢の中央値は骨密度低下群で高い傾向にあった(59.1歳 versus 57.1歳、 $P = 0.352$)。BMIは骨密度低下例で有意に低かった(21.9 kg/m^2 versus 23.8 kg/m^2 、 $P = 0.046$)。生活習慣病の有病率を骨密度低下例と正常例で比較したところ、高血圧(40% versus 27%、 $P = 0.348$)、CKD(17% versus 12%、 $P = 0.656$)、脂質異常症(25% versus 18%、 $P = 0.620$)と有意差は認めないが骨密度低下例に多い傾向が認められた。ART使用期間については7.9年 versus 6.2年($P = 0.087$)、TDF使用期間については2.6年 versus 2.1年($P = 0.085$)と骨密度低下症例で有意差は認めないものの

ART期間とTDF期間は長い傾向がみられた。

D) 考察

HIV感染者においてもBMI低値や低体重は骨密度低下の危険因子であり本研究においても骨密度低下群でBMIが有意に低く、海外の報告とも一致していた(J Clin Endocrinol Metab 2007;92:4522)。HIV感染者では生活習慣病の合併例が同年齢の非感染者に比較して多く、骨密度低下に影響すると考えられる(Clin Infect Dis 2011;53:1130-9)。今回の調査において生活習慣病の合併に関しては正常群と骨密度低下群で有意差を認めなかった。しかし高血圧・脂質異常症・CKDについては骨密度低下群で多い傾向は認められた。糖尿病では骨密度の有意な低下なく骨折リスクが上昇することが指摘されており、骨質の低下による影響と考えられている。本調査においても糖尿病合併と骨密度低下に関連は認めなかった。

ART実施期間やTDF使用についても骨密度低下群と正常群で有意差は認めなかったが骨密度低下例でARTおよびTDF実施期間が長い傾向がみられた。ARTで使用される薬剤の種類に関係なく、ART開始後48-96週の間骨密度は2-6%低下することが複数の研究で示されている(J Acquir Immune Defic Syndr. 2009;51:554-61, J Infect Dis. 2012;205 Suppl 3:S391-8.)。今回の調査ではほとんどがART実施し2年以上経過している症例であり、ARTによる骨密度への影響は安定している時期にあるものと考えられた。HI

V感染者の高齢化が全世界的に問題となっており、日本においても高齢化やそれに伴う骨粗鬆症合併例の増加が予想される。実際の骨折の頻度や他の危険因子も含め、今後さらに症例を蓄積して評価し対策を行う必要がある。CKDと骨粗鬆症は共通する危険因子が多く、予防や対策は重複する部分が多い。適切な予防などの介入も実施していく必要があると考えた。

E) 結論

50歳以上のHIV感染者において骨粗鬆症の有病率は17.9%で欧米の報告とほぼ同等であった。関連する危険因子としてCKD・高血圧・脂質異常症などの生活習慣病の合併は多い傾向が認められたが有意差は認めなかった。

F) 健康危険情報

特になし

G) 研究発表

1. 論文発表

村松崇、山元泰之 . HIV感染者と骨粗鬆症 . 日本エイズ学会誌2013; 15(2): 71-77.

2. 学会発表

村松崇、山元泰之、近澤悠志、備後真登、塩塚美歌、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 . HIV感染者における骨密度低下の評価.

第 87 回日本感染症学会学術講演会、2013、横浜.

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 . 高齢 HIV 感染者における骨密度の継時的変化. 第 27 回日本エイズ学会学術集会総会、2013、熊本.

表 1 . WHO の骨密度による診断カテゴリー

正常	骨密度が若年成人の平均値の-1SD (標準偏差)以上 T-Score -1
低骨量状態 (骨減少)	骨密度が T-Score で-1 より小さく - 2.5 より大きい (-1 > T-Score > -2.5)
骨粗鬆症	骨密度が T-Score で-2.5 以下 (T-Score ≤ -2.5)
重症骨粗鬆症	骨密度が骨粗鬆症レベルで、1 個以上の脆弱性骨折を有する

表 2 . 対象患者の基礎データ

	全体 n=95	骨密度低下 n=65	正常 n=30	P値
年齢(歳)	57	59	57	0.352
男性	89 (94%)	60 (92%)	29 (97%)	0.417
BMI (kg/m ²)	22.0	21.9	23.8	0.046
CD4 (/μ l)	455.8	434.1	497.4	0.304
VL<50	89 (94%)	4 (6%)	2 (7%)	0.923
ART 実施	94 (99%)	64 (98%)	30 (100%)	0.495
TDF 使用	40 (42%)	28 (43%)	12 (36%)	0.778
ART 実施期間 (年)	7.3	7.9	6.2	0.087
TDF 使用期間 (年)	2.2	2.6	2.1	0.085
喫煙	28 (29%)	19 (29%)	9 (27%)	0.939
高血圧	35 (37%)	26 (40%)	9 (27%)	0.348
糖尿病	8 (8%)	4 (6.2%)	4 (12%)	0.241
脂質異常症	22 (23%)	16 (25%)	6 (18%)	0.620
慢性腎臓病	15 (16%)	11 (17%)	4 (12%)	0.656

図1 . T-Score による骨粗鬆症・骨減少症の割合

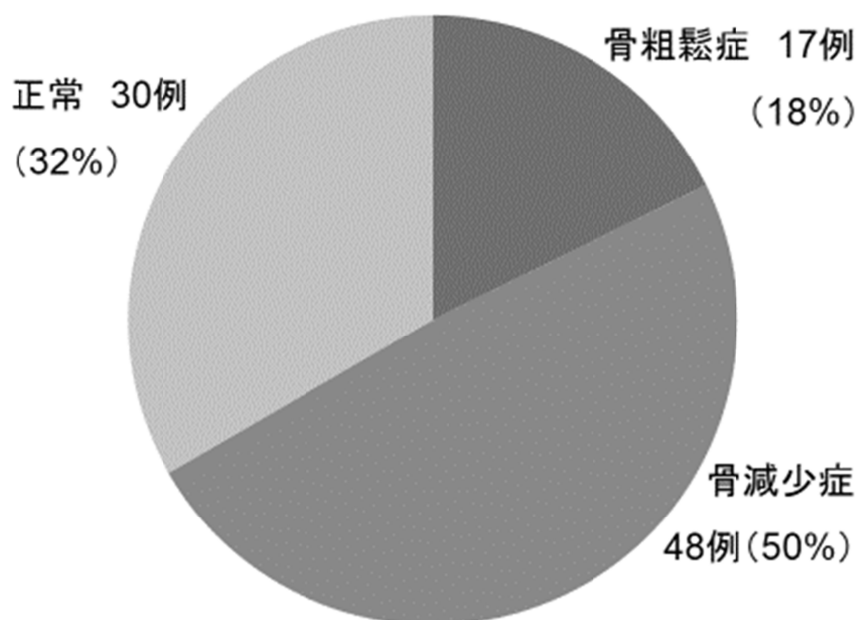


図2 . Young Adult Mean (YAM) による割合

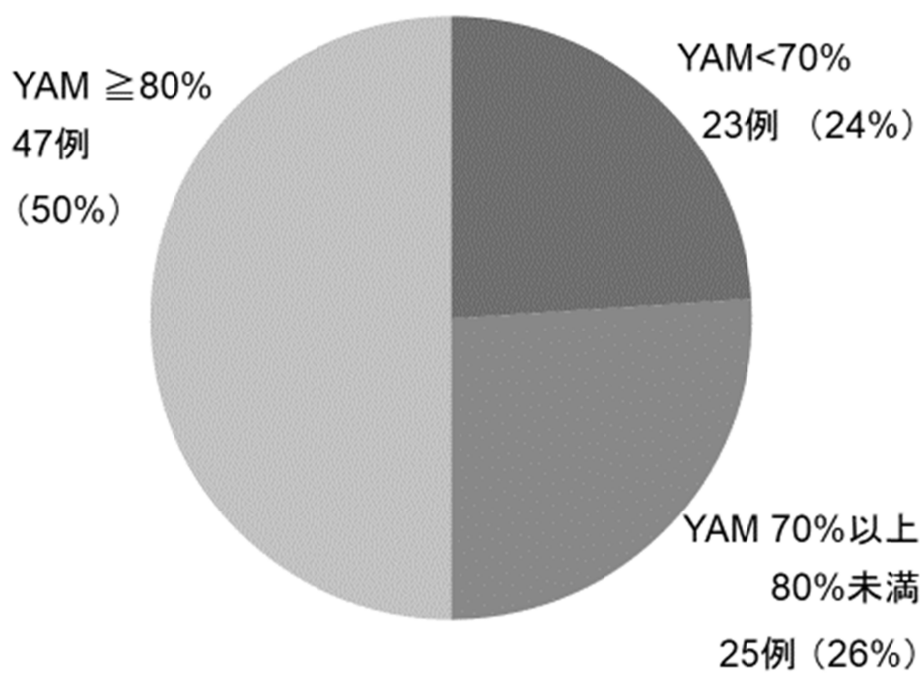


図 3. 部位による骨粗鬆症・骨減少症の割合 (T-Score)

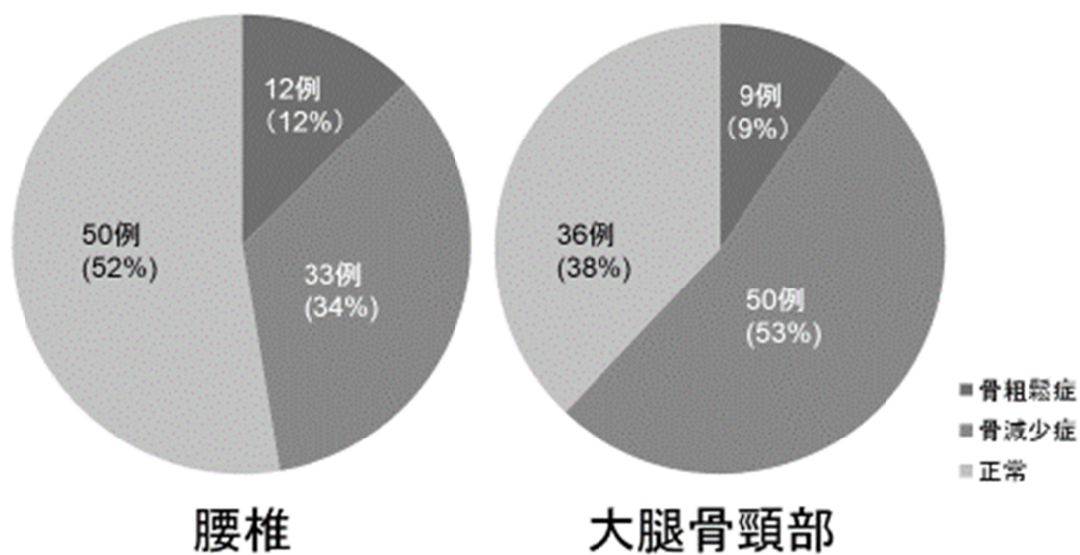
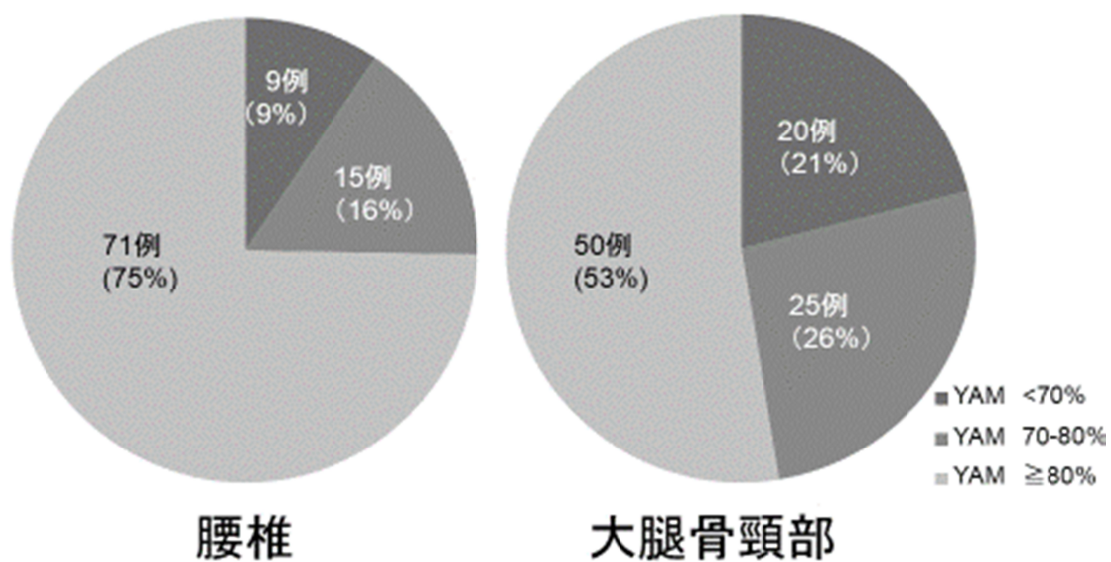


図 4 . 部位による Young Adult Mean (YAM) 別の割合



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 感染者における腎臓障害と骨代謝異常の関連

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：HIV 感染者は、抗 HIV 薬の進歩に伴い生命予後が改善したが、骨代謝異常が重要な合併症となってきた。HIV 感染者は、非 HIV 感染者と比較して、骨代謝異常の有病率が高いことが報告されている。同様に、慢性腎臓病（chronic kidney disease: CKD）も重要な合併症であるが、CKD そのものが骨代謝異常のリスク因子として知られている。本研究では、都立駒込病院を受診した 40 歳以上の男性患者 99 例を対象に、腎臓障害の重症度をステージ分類と CGA 分類の双方を用いて、骨代謝異常との関連を検討した。骨代謝異常（骨減少症と骨粗鬆症）の割合は、WHO 診断基準で約 40-50%であった。BMI は骨密度と有意な関連を示した。ステージ分類、CGA 分類は共に、骨代謝異常を示す患者の分布と一定の傾向を示さなかった。

研究分担者：味澤 篤、東京都立駒込病院
感染症科 部長

研究協力者：関谷 綾子、東京都立駒込病
院糖尿病・内分泌科 医員

な合併症であるが、CKD そのものが骨代謝異常のリスク因子として知られている（CKD-mineral and bone disorder: CKD-MBD）。しかし、本邦では HIV 感染者における骨代謝異常と腎臓障害の関連を検証した報告は少ない。今回我々は男性 HIV 感染者を対象に、骨代謝異常の有病率を調査した。また、腎臓障害の程度と骨代謝異常との関連を検証するため、腎臓障害の重症度を従来のステージ分類に加えて、2012 年に本邦で提唱された CGA 分類を用いて評価した。

A) 研究目的

抗 HIV 薬による多剤併用療法（antiretroviral therapy; ART）が HIV 感染者の長期生存を可能にしたことにより、日常診療では感染症のコントロールだけでなく、慢性期合併症にも注意が必要である。これらの合併症の中でも、骨代謝異常は重要であり、HIV 感染者は非 HIV 感染者と比較して、骨代謝異常を示す割合が多いことが報告されている（JAMA 2004;292:191-201、AIDS 2006;20:2165-4）。同様に、慢性腎臓病（chronic kidney disease: CKD）も重要

B) 研究方法

2011 年から 2012 年当院感染症外来受診された男性 HIV 感染者のうち、骨代謝異常に大きな影響を及ぼすと考えられたステロイド使用歴のある患者、甲状腺疾

患の既往歴のある患者を除外した 99 例を対象とした。CGA 分類に従い 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/1.73m²)〕、アルブミン尿の排泄量を 3 区分〔正常 (A1) 30 mg/gCr 未満；微量 (A2) 30 - 299 mg/gCr；顕性 (A3) 300 mg/gCr 以上〕に分け、CKD の重症度をイベント発症リスクから低リスク (緑)、中等度リスク (黄)、高リスク (オレンジ)、最高リスク (赤) の 4 色のヒートマップに示した。

骨塩定量は DXA 法 (Hologic 社) を用いて、腰椎および大腿骨頸部 (neck) の BMD (bone mineral density) を測定した。骨粗鬆症の診断基準は WHO (世界保健機関) の T-Score、および日本の YAM 値 (young adult mean) で分類した (表 1)。

統計学的解析には統計ソフト JMP 9.0 (SAS Institute Tokyo, Japan) を用いた。両側有意水準 5% と定義し、カテゴリ変数については Fisher の正確確率検定、連続変数については Wilcoxon の順位和検定を行った。

(倫理面への配慮)

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。倫理性の確保の面から患者からの血液、採尿、骨塩定量の研究方法、意義を十分に説明後、個人情報保護を遵守し同意を得た。

C) 研究結果

対象患者の背景を表 2 に示す。骨代謝

異常 (骨減少症と骨粗鬆症の合計) の割合は、T-score を用いると腰椎では 42%、大腿骨頸部では 55% であった。一方、YAM を用いると、腰椎では 24%、大腿骨頸部では 31% であった (図 1)。

大腿骨頸部の骨密度において、T-score で骨代謝異常を示した群 (A 群; n = 54、55%) と示さなかった群 (B 群; n = 45、45%) に分類した場合、CGA 分類を用いた場合の患者分布を表 3 に示した。緑、黄、橙、赤の各ステージの分布は、A 群で 34 例、12 例、6 例、2 例、B 群で 22 例、19 例、2 例、2 例であった。CGA 分類を用いたハイリスク群 (橙 + 赤) の有病率は、A 群で 14.8% (8/54)、B 群で 8.9% (4/45) であった。一方、ステージ分類を用いた場合、ハイリスク群 (ステージ 3 以上) の有病率は、A 群で 16.7% (9/54)、B 群で 20.0% (4/45) であった (表 4)。

単変量解析を用いた BMD との関連因子の検索では、BMI (Body Mass Index) のみ有意差が認められた。一方、eGFR、ステージ分類および CGA 分類におけるハイリスク群 (ステージ分類 3 以上、CGA 分類 橙 + 赤) と BMD に有意な関連は本検討では認められなかった。

D) 考察

腎臓は、ミネラル代謝調節に大きな役割を果たしており、その異常は CKD の進行に伴って必発する (CKD 診療ガイド 2012)。今回の検討では、BMD との関連因子としては BMI のみが有意差を示し、eGFR とは関連が認められなかった。ま

た、CGA 分類とステージ分類を用いて、骨代謝異常を示す患者の分布を調査したが、一定の傾向は認められなかった。骨代謝には腎臓障害以外にも、さまざまな因子が関与している。また、今回調査対象とした患者では腎機能が著しく悪化している患者数が少なかったことも影響した可能性がある。今後は、さまざまなリスク因子を考慮し、長期的な前向き調査が必要である。

E) 結論

骨代謝異常は、男性HIV感染者の約40-50%に認められた。BMIはBMDと有意な関連を示した。ステージ分類、CGA分類は共に、骨代謝障害を示す患者の分布と一定の傾向を示さなかった。

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
特になし

表1. 骨代謝異常の診断基準

骨粗鬆症学会	
正常	YAM 80%以上
骨減少症	YAM 70~80%
骨粗鬆症	YAM 70%未満
WHO 分類	
正常	T-score - 1SD 未満
骨減少症	T-score - 1 ~ < - 2.5SD
骨粗鬆症	T-score - 2.5SD 以上

表2. 患者背景

	全体	骨密度低下	正常	P 値
患者数	99	54	45	-
年齢 (中央値、範囲)	55 (40-78)	55 (40-77)	57 (40-78)	0.85
男性	99 (100)	54 (100)	45 (100)	NA
平均 BMD (g/cm ²)				
腰椎 (範囲)	0.95 (0.60-1.23)	0.85 (0.60-1.18)	1.07 (0.85-1.29)	NA
大腿骨頸部 (範囲)	0.79 (0.50-1.14)	0.7 (0.50-0.86)	0.91 (0.75-1.14)	NA
骨粗鬆症の古典的リスク因子				
平均 BMI (kg/m ²)	22.8(15.0-34.8)	22.0(15.0-30.9)	23.8(18.4-34.8)	0.02
喫煙歴	57 (58)	31 (57)	26 (58)	>0.99
飲酒	22 (22)	11 (20)	11 (24)	0.81
骨折の家族歴	7 (7)	6 (11)	1 (2)	0.18
骨折の既往	14 (14)	6 (11)	8 (18)	0.51
ステロイド使用	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NA
HIV 関連データ				
CD4 数 (範囲)	419 (164-1286)	434 (164-941)	463 (208-1286)	0.43
ART 使用	99 (100)	54 (100)	45 (100)	NA
TDF 使用	61 (62)	36 (67)	25 (56)	0.36
PIs 使用	57 (58)	32(59)	25 (56)	0.86
その他				
eGFR (範囲)	74 (35-118)	73 (35-110)	76 (47-118)	0.56
ハイリスク群 (CGA 分類)	12 (12)	8(15)	4(9)	0.54
ハイリスク群(ステージ分類)	18 (18)	9 (17)	9 (20)	0.86
ハイリスク群 (CGA 分類; 橙 + 赤、ステージ分類; ステージ 3 以上)				

表 3. CGA 分類での分類

[A] 骨代謝異常あり (n = 54)

GFR grade	eGFR (mL/分/1.73m ²)	A1	A2	A3
G1	90	6	0	0
G2	60 ~ 89	28	9	2
G3a	45 ~ 59	3	3	0
G3b	30 ~ 44	1	1	1
G4	15 ~ 29	0	0	0
G5	< 15	0	0	0

緑 : 34 例 (63.0%) 黄 : 12 例 (22.2%) 橙 : 6 例 (11.1%) 赤 : 2 例 (3.7%)

[B] 骨代謝異常なし (n = 45)

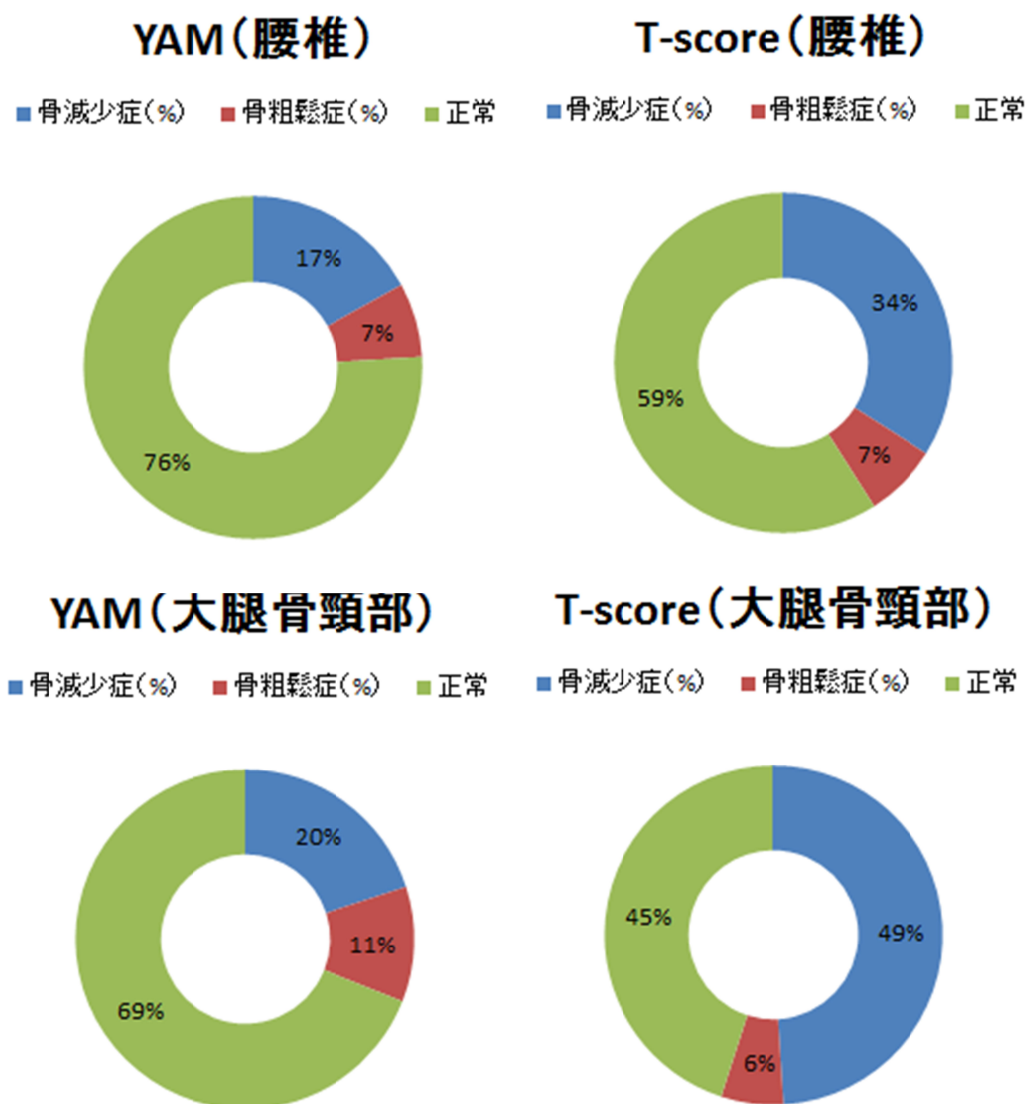
GFR grade	eGFR (mL/分/1.73m ²)	A1	A2	A3
G1	90	5	2	1
G2	60 ~ 89	17	11	0
G3a	45 ~ 59	6	1	2
G3b	30 ~ 44	0	0	0
G4	15 ~ 29	0	0	0
G5	< 15	0	0	0

緑 : 22 例 (48.9%) 黄 : 19 例 (42.2%) 橙 : 2 例 (4.4%) 赤 : 2 例 (4.4%)

表 4 ステージ分類で分類

ステージ分類	ステージ 3 以上	ステージ 3 未満
A 群 : 骨代謝異常あり, 人(%)	9 (16.7%)	45 (83.3%)
B 群 : 骨代謝異常なし, 人(%)	9 (20.0%)	36 (80.0%)

図 1. 骨代謝異常の割合



研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yanagisawa, N., Muramatsu, T., Yamamoto, Y., Tsuchiya, K., Nitta, K., Ajisawa, A., Fukutake, K., Ando, M.	Classification of human immunodeficiency virus-infected patients with chronic kidney disease using a combination of proteinuria and estimated glomerular filtration rate.	Clin Exp Nephrol..	Aug 17		2013
村松崇、山元泰之	HIV 感染者と骨粗鬆症	日本エイズ学会誌	15(2)	71-77	2013