

## 原 著

## HIV 感染者の推算糸球体濾過量 (eGFR) に関連する臨床的因子

## ——ペントラキシン 3 の有用性——

古西 満<sup>1,2)</sup>, 宇野 健司<sup>2)</sup>, 善本英一郎<sup>2,3)</sup>, 治田 匡平<sup>4)</sup>, 松島 紫乃<sup>4)</sup>,  
小川 拓<sup>2)</sup>, 米川 真輔<sup>2)</sup>, 笠原 敬<sup>2)</sup>, 前田 光一<sup>2)</sup>, 三笠 桂一<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> 奈良県立医科大学健康管理センター, <sup>2)</sup> 同 感染症センター,  
<sup>3)</sup> 奈良厚生会病院感染制御室, <sup>4)</sup> 奈良県立医科大学附属病院薬剤部

**目的:** HIV 感染者に合併する慢性腎臓病が臨床的課題のひとつとなっている。そこで腎機能を評価する推算糸球体濾過量 (estimated glomerular filtration rate : eGFR) の悪化を予測する臨床的因子について HIV 感染者で検討する。

**対象・方法:** 2008 年に当科外来を受診し、病状が安定していた HIV 感染者 64 名を対象とした。2008 年の eGFR と関連する臨床的因子を評価した。2011 年の eGFR による変化率と関連する臨床的因子も評価した。

**結果:** 2008 年 eGFR は抗 HIV 治療中の症例および飲酒習慣のある症例で低値の傾向があり、高血圧または糖尿病合併症例、中性脂肪・総コレステロール値が高値な症例で有意に低値であった。また、eGFR は修正比 (酸化ストレス) とは正の相関の傾向があり、脈波伝播速度とは有意な負の相関を認めた。eGFR 変化率はペントラキシン 3 と有意な負の相関を認め、多変量解析でも有意な関連を認めた。

**結論:** 高血圧、糖尿病または高脂血症を合併する HIV 感染者で eGFR が低値であった。また HIV 感染者で「腎血管連関」が認められた。ペントラキシン 3 が HIV 感染者で eGFR の悪化を予測する指標となることが示唆された。

**キーワード:** HIV 感染症, 推算糸球体濾過量, 脈波伝播速度, ペントラキシン 3, 腎血管連関

日本エイズ学会誌 15 : 164-168, 2013

## 緒 言

HIV 感染者の予後改善に伴い、長期経過中に認める合併症が新たな臨床的課題となってきている。慢性腎臓病 (chronic kidney disease : CKD) も合併症のひとつとして注目され<sup>1)</sup>、その評価には推算糸球体濾過量 (estimated glomerular filtration rate : eGFR) が用いられている<sup>2)</sup>。臨床医が HIV 感染者を長期管理するなかで、eGFR の悪化を予測できることは意義がある。そこで、今回われわれは当科通院中の HIV 感染者で eGFR および 3 年後の eGFR 変化率と臨床的因子との関連性を評価したので報告する。

## 対象と方法

2008 年 8 月から 10 月に当科外来を受診し、病状が安定していた日本人 HIV 感染者 64 名を対象とした。対象の平均年齢は 43.0 歳 (26~71 歳)、性別は男性 54 名・女性 10 名であった。Body mass index (BMI) の平均は 22.4 (16.5~30.1) であった。HIV 感染リスクは血液製剤 9 名、異性間

性的接触 26 名、同性間性的接触 29 名で、HIV 感染症の病態は 24 名 (37.5%) が AIDS であった。抗 HIV 治療中が 49 名 (76.6%) で、2008 年受診時 CD4 陽性細胞数は 455/ $\mu$ L (90~1,435/ $\mu$ L)、ウイルス量 40 コピー/mL 未満が 23 名 (35.9%)、1,000 コピー/mL 以上が 14 名 (21.9%) であった。

eGFR は血清クレアチニン値を測定し、日本腎臓病学会推算式<sup>3)</sup>で算出した。脈波伝播速度 (pulse wave velocity : PWV) はフォルム PWV/ABI (オムロンコーリン(株)) で測定し、数値が高いほど動脈の硬化が強いと判定した。血管炎症マーカーであるペントラキシン 3 (pentraxin3 : PTX3) を ELISA キット ((株)ペルセウス プロテオミクス) で血漿を検体として測定した。酸化ストレスは、活性酸素・フリーラジカル自動分析装置 FRAS4 (Free Radical Analytical System 4, ウイスマー社) を用いた。血漿を採取し、酸化ストレス度は d-ROMs (reactive oxygen metabolites) test、抗酸化力は BAP (biological antioxidant potential) test を用いて測定後、修正比 (d-ROMs 値  $\div$  BAP 値  $\div$  7.541)<sup>4)</sup> を算出し、修正比が小さいほど酸化ストレスが大きいと判定した。

2008 年の eGFR と性別、HIV 感染症の病態、抗 HIV 治

著者連絡先: 古西 満 (〒634-8522 橿原市四条町 840 奈良県立医科大学健康管理センター)

2013 年 3 月 27 日受付; 2013 年 6 月 2 日受理

療の有無, 喫煙および飲酒習慣の有無, BMI, 高血圧または糖尿病合併の有無, B型肝炎ウイルス (HBV) またはC型肝炎ウイルス (HCV) 感染の有無, 2008年のCD4陽性細胞数・ウイルス量・中性脂肪値・総コレステロール値・PTX3値・修正比・PWVとの関連性について評価した。また, 3年後(2011年)のeGFRで変化率を求め, 前述の各因子との関連性について評価した。

本研究を実施するにあたり, 被験者には事前に研究内容について十分説明したうえで同意を得た。

## 結 果

2008年のeGFRの平均は $84.9 \pm 21.3$  (平均 $\pm$ SD) mL/min/1.73m<sup>2</sup>で, 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満の症例は8名(12.5%)であった。eGFRは性別, HIV感染症の病態, 喫煙習慣の有無, BMI, HBVまたはHCV感染の有無では有意差はなく, 抗HIV治療中の症例および飲酒習慣のある症例の方が低値の傾向( $p=0.07$ )があり, 高血圧または糖尿病を合併する症例で有意に低値であった( $p<0.05$ )。eGFRはCD4陽性細胞数, ウイルス量で有意差はなかったが, 中性脂肪値が200 mg/dL以上および総コレステロール値が220 mg/dL以上の症例のほうが有意に低値であった( $p<0.05$ ) (図1)。高血圧または糖尿病, 高脂血症の合併の有無でBMIに有意差はなかった。eGFRはPTX3値とは有意な相関を認めなかったが, 修正比とは正の相関の傾向があり( $p=0.09$ ), PWVとは有意な負の相関を認めた( $p<0.05$ ) (図2)。

2011年のeGFRの平均は $80.5 \pm 20.1$  (平均 $\pm$ SD) mL/min/1.73m<sup>2</sup>で, 2008年に比べて有意に低下していた( $p<0.01$ )。2011年のeGFRを2008年と比較した変化率は96.4

$\pm 17.9$  (平均 $\pm$ SD) %で, 変化率が90%以下の症例は19名(30.0%)であった。変化率は性別, HIV感染症の病態, HBVまたはHCV感染の有無, 抗HIV治療の有無, BMI, 高血圧または糖尿病合併の有無で有意差はなかった。BMIも3年間で有意な変化はなく, BMIの増減で変化率に有意差を認めなかった。また, 変化率は2008年のCD4陽性細胞数, ウイルス量, 中性脂肪値, 総コレステロール値でも有意差は認めなかった(図3)。変化率は2008年の修正比, PWVとは有意な相関を認めなかったが, 2008年のPTX3値とは有意な負の相関を認めた( $p<0.05$ ) (図4)。

eGFRの変化率を目的変数, 2008年のCD4陽性細胞数, ウイルス量, 総コレステロール値, PTX3, 修正比, PWV, 抗HIV治療期間を説明変数として, 重回帰分析を行った。PTX3のみに有意な関連を認めた( $p<0.05$ )。

## 考 察

今回の検討では, CKD病期のステージG3a以上に相当するeGFR 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満の症例が8名(12.5%)であった。これまでの報告ではステージG3a以上の頻度は3.5~9.7%であり<sup>5)</sup>, 若干高い頻度であった。村松ら<sup>6)</sup>はCKDの有病率を2施設間で比較し, 患者年齢分布やリスク因子の保有状況などで異なることを報告しており, 施設ごとにCKDの発症状況を把握しておく必要性が改めて示された。

本検討では血清クレアチニン値でeGFRを算出したが, クレアチニン値は筋肉量や運動の影響を受けるためシスタチンCを用いた評価も行われるようになっている。柳澤ら<sup>7)</sup>はHIV感染者の腎機能をシスタチンC値による推算式で評価すると, CKD有病率は減少すると報告している。

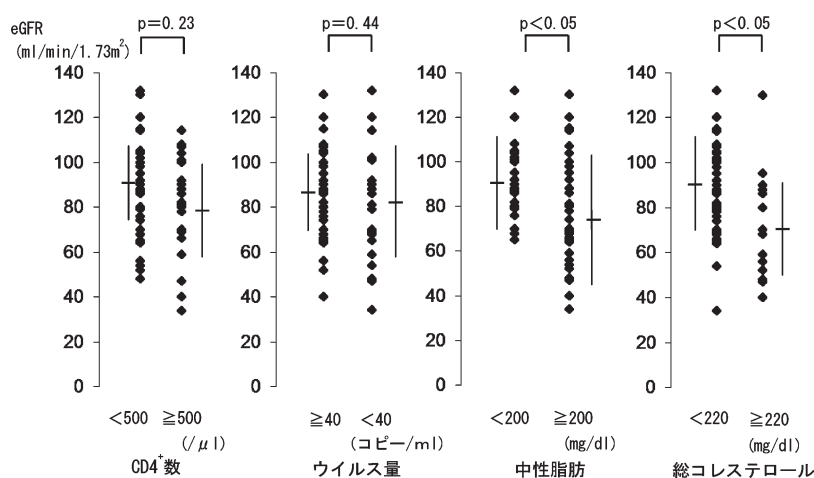


図1 2008年の推算糸球体濾過量(eGFR)とCD4陽性細胞数・ウイルス量・中性脂肪・総コレステロールとの関係

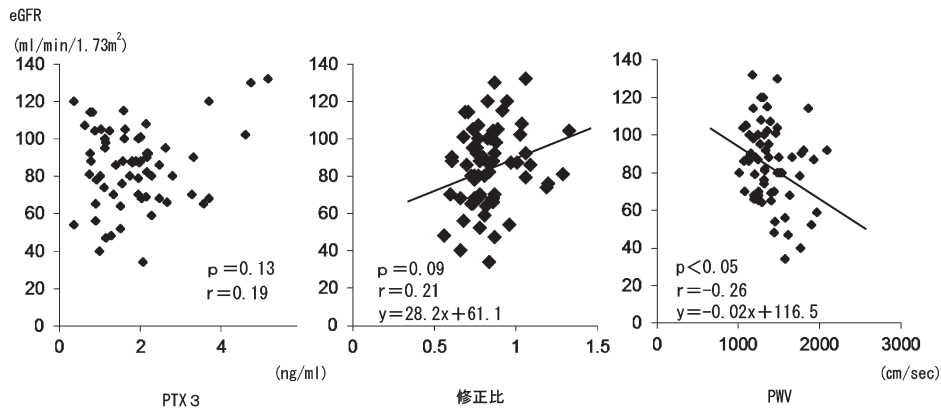


図 2 2008 年の推算糸球体濾過量 (eGFR) とペントラキシン 3・酸化ストレス (修正比)・脈波伝播速度との相関

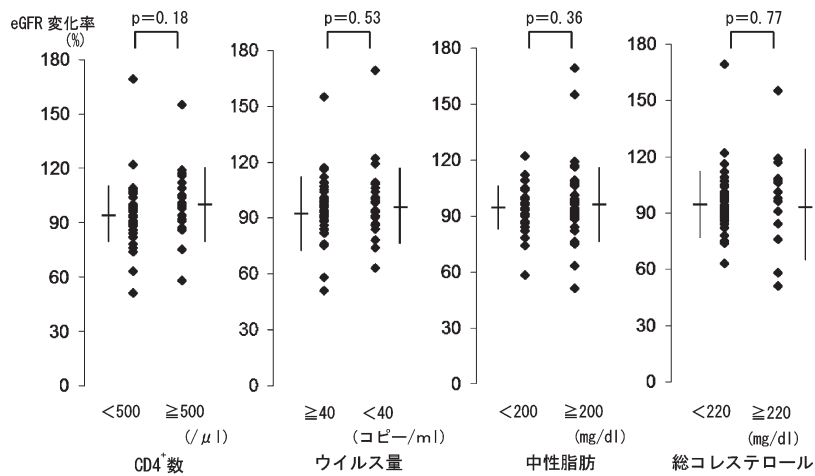


図 3 推算糸球体濾過量 (eGFR) 変化率と 2008 年の CD4 陽性細胞数・ウイルス量・中性脂肪・総コレステロールとの関係

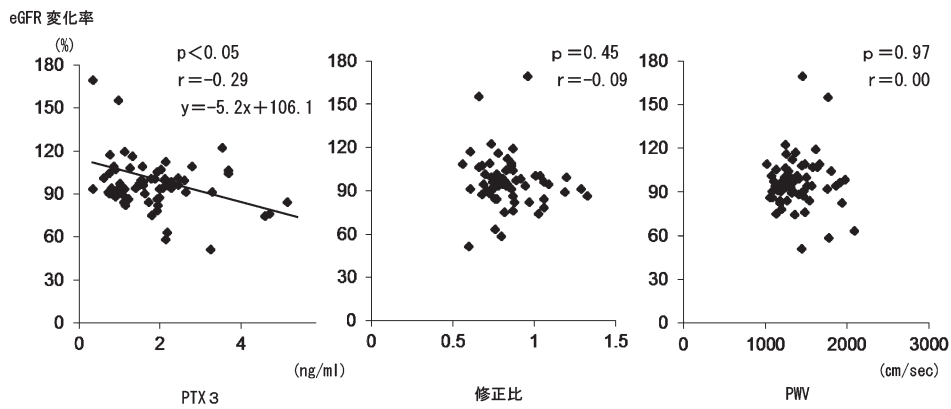


図 4 推算糸球体濾過量 (eGFR) 変化率と 2008 年のペントラキシン 3・酸化ストレス (修正比)・脈波伝播速度との相関

そのため、今後は eGFR の標準的な評価方法を確立することも重要な課題のひとつである。

HIV 感染症に伴う腎障害には複数の危険因子が指摘されている。高齢、人種、CD4 陽性細胞数の減少、高ウイルス量、高血圧・糖尿病・HCV 感染・高脂血症の合併、薬剤（テノホビル・リトナビルでブーストしたプロテアーゼ阻害薬など）、蛋白尿等が報告されている<sup>5,8,9)</sup>。われわれの検討では、抗 HIV 治療、飲酒習慣、高血圧または糖尿病の合併、高脂血症、酸化ストレス、PWV（動脈の硬化）が CKD の危険因子である可能性が示唆された。抗 HIV 治療薬ごとに検討しても症例数が少ないために、CKD と関連する薬剤は見出せなかったが、一般的に報告されているようにテノホビルなど腎機能に影響する薬剤<sup>5,8)</sup>には注意が必要である。高脂血症が腎臓に与える影響は脂質腎毒性仮説が提唱され、注目されている<sup>10)</sup>。さらに、eGFR と PWV の相関から HIV 感染者においても CKD と動脈の硬化に関連がある「腎血管連関」が存在し、酸化ストレスが病態へ関与している可能性に注目している<sup>11)</sup>。HIV 感染者では、高脂血症、CKD、動脈硬化は密接な関連があることが示唆され、抗 HIV 薬による脂質代謝異常への対応はより重要になるものと考ええる。

PTX3 は急性炎症性蛋白であり、血管内皮細胞・マクロファージ・線維芽細胞・平滑筋細胞などで発現し、炎症刺激依存的に発現が増強することから、心筋梗塞、動脈硬化などのマーカーとして注目されている<sup>12)</sup>。炎症性マーカーとして知られている C 反応性蛋白 (CRP) がおもに肝臓で産生されるのとは異なり、PTX3 は全身のさまざまな細胞で産生されるので、局所的炎症をより敏感に反映すると考えられている。実際に CKD 患者においても PTX3 と eGFR との関連性があるという報告が散見されるようになってきている<sup>13)</sup>。今回の検討でも 3 年後の eGFR 変化率と有意な関連を示したのは PTX3 のみであり、HIV 感染者の CKD 進行を予測するマーカーとなるのではないかと期待される。しかし、今回は高感度 CRP などとは比較していないので、PTX3 の有用性を判断するには今後の研究成果に負うところが残っている。

HIV 感染者においても CKD は心血管疾患の危険因子となることから、慎重に管理しなければならない。HIV 感染者の腎機能に影響する因子は多岐にわたるなかで、PTX3 は eGFR の悪化を予測するマーカーである可能性が示唆されたので、さらにエビデンスを集積していく必要があると考える。

## 文 献

- 1) Gupta SK, Mamlin BW, Johnson CS, Dollins MD, Topf JM, Dubé MP : Prevalence of proteinuria and the development of chronic kidney disease in HIV-infected patients. *Clin Nephrol* 61 : 1-6, 2004.
- 2) CKD 診療ガイド 2012 改訂委員会 : CKD 診療ガイド 2012. (日本腎臓病学会編), 東京, 東京医学社, 2012.
- 3) Matsuo S, Imai E, Horio M, Yasuda Y, Tomita K, Nitta K, Yamagata K, Tomino Y, Yokoyama H, Hishida A : Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis* 53 : 982-992, 2009.
- 4) 永田勝太郎, 長谷川拓也, 広門靖正, 喜山克彦, 大槻千佳 : 生活習慣病と酸化ストレス防御系. *心身医* 48 : 177-183, 2008.
- 5) Ando M, Tsuchiya K, Nitta K : How to manage HIV-infected patients with chronic kidney disease in the HAART era. *Clin Exp Nephrol* 16 : 363-372, 2012.
- 6) 村松崇, 柳澤如樹, 近澤悠志, 清田育男, 四本美保子, 大瀧学, 尾形享一, 萩原剛, 鈴木隆史, 菅沼明彦, 今村顕史, 天野景裕, 山元泰之, 新田孝作, 味澤篤, 福武勝幸, 安藤稔 : 本邦の HIV 感染者における慢性腎臓病の有病率—2 施設での調査結果—. *感染症誌* 87 : 14-21, 2013.
- 7) 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. *感染症誌* 87 (臨時増刊号) : 327, 2013.
- 8) Kalayjian RC, Lau B, Mechekeano RN, Crane HM, Rodriguez B, Salata RA, Krishnasami Z, Willig JH, Martin JN, Moore RD, Eron JJ, Kitahata MM : Risk factors for chronic kidney disease in a large cohort of HIV-1 infected individuals initiating antiretroviral therapy in routine care. *AIDS* 26 : 1907-1915, 2012.
- 9) Estrella MM, Parekh RS, Astor BC, Bolan R, Evans RW, Palella FJ Jr, Jacobson LP : Chronic kidney disease and estimates of kidney function in HIV infection : a cross-sectional study in the multicenter AIDS cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 57 : 380-386, 2011.
- 10) Ruan XZ, Varghese Z, Moorhead JF : An update on the lipid nephrotoxicity hypothesis. *Nat Rev Nephrol* 5 : 713-721, 2009.
- 11) Moody WE, Edwards NC, Chue CD, Ferro CJ, Townsend JN : Arterial disease in chronic kidney disease. *Heart* 99 : 365-372, 2013.
- 12) 奥谷大介 : 新しいメディエーター, Pentraxin3 の炎症反応における役割. *Jpn J Clin Immunol* 29 : 107-113, 2006.
- 13) Tong M, Carrero JJ, Qureshi AR, Anderstam B, Heimbürger

O, Bárány P, Axelsson J, Alvestrand A, Stenvinkel P, Lindholm B, Suliman ME : Plasma pentraxin3 in patients with chronic kidney disease : Associations with renal

function, protein-energy wasting, cardiovascular disease, and mortality. Clin J Am Nephrol 2 : 889-897, 2007.

## Clinical Factors Associated with Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) in HIV-Infected Individuals

### —Usefulness of Pentraxin 3—

Mitsuru KONISHI<sup>1,2)</sup>, Kenji UNO<sup>2)</sup>, Eiichiro YOSHIMOTO<sup>2,3)</sup>, Kyohei HARUTA<sup>4)</sup>, Shino MATSUSHIMA<sup>4)</sup>, Taku OGAWA<sup>2)</sup>, Shinsuke YONEKAWA<sup>2)</sup>, Kei KASAHARA<sup>2)</sup>, Koichi MAEDA<sup>2)</sup> and Keiichi MIKASA<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> Center for Health Control, and <sup>2)</sup> Center for Infectious Diseases, Nara Medical University,

<sup>3)</sup> Division of Infection Control, Nara Kohseikai Hospital,

<sup>4)</sup> Department of Pharmacy, Nara Medical University Hospital

**Background** : Chronic kidney disease has recently become an important cause on morbidity and mortality in HIV-infected individuals. Therefore, we aim to assess risk factors for deterioration of estimated glomerular filtration rate (eGFR) in HIV-positive patients.

**Methods** : Sixty-four HIV-infected outpatients, whose physical condition was stable, were enrolled in this study between August and October in 2008. We evaluated the association between eGFR in 2008 and various clinical factors. In addition, we estimated the relationship between change rate of eGFR after 3 years and above-mentioned factors.

**Results** : The eGFR in 2008 tended to be low in patients receiving antiretroviral therapy or drinking customarily, and was significantly low in patients with hypertension, diabetes mellitus, hypertriglyceridemia or hypercholesterolemia. The eGFR in 2008 significantly correlated with pulse wave velocity in 2008. The change rate of eGFR significantly correlated with pentraxin 3 which was only factor showed significant by multivariate analysis.

**Conclusions** : Our results indicate that HIV-infected patients may have reno-vascular syndrome, and that pentraxin 3 may be useful marker predicting decline of eGFR in HIV-positive individuals.

**Key words** : HIV infection, estimated glomerular filtration rate, pulse wave velocity, pentraxin 3, reno-vascular syndrome