

第19回日本エイズ学会 ECC 山口メモリアルエイズ研究奨励賞受賞研究

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

Prevalence and Prognosis of Chronic Kidney Disease
among HIV-Infected Patients in Japan

柳澤 如樹

Naoki YANAGISAWA

国立国際医療研究センター国際医療協力局；ハーバード公衆衛生大学院

Bureau of International Health Cooperation, National Center for Global Health and Medicine ;
Harvard T.H. Chan School of Public Health

日本エイズ学会誌 21 : 70-78, 2019

研究背景

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。なかでも慢性腎臓病 (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¹⁻³⁾。したがって、HIV 感染者の CKD 研究の必要性和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。

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。
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。
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。

研究結果

1. HIV 感染者における CKD の有病率調査

1-1. 多施設共同調査⁴⁾

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2,135例(男性2,008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。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て算出した。CKD有病率は従来のステージ分類に加えて、2012年に本邦で発表されたCGA分類を用いて検証した。

本研究で対象となった患者背景を表1に示す。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。また、蛋白尿($\geq 1+$)およびアルブミン尿(≥ 30 mg/g)の有病率は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79.6%、15.1%、3.0%、2.3%であった(図1)。CGA分類を用いた場合、従来のステージ分類と比較して、CKDの有病率(CGA分類、黄+橙+赤; ステージ分類、1以上)は大幅に増加した(15.8% vs. 20.4%)。またCGA分類では、CKDの重症度の増加に伴い年齢は増加し、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った。一方、CD4陽性リンパ球数(CD4数)、ヘモグロビン値、血清アルブミン値、TDF使用率は減少することが示された(表2)。また、尿試験法によるアルブミン尿(≥ 30 mg/g)の検出感度は低い(感度44.9%、特異度97.2%)ことが判明した。これらの

著者連絡先: 柳澤如樹 (〒162-8655 東京都新宿区戸山1-21-1
国立国際医療研究センター国際医療協力局)

2019年2月27日受付

表 1 患者背景

	合計 n=2,135	CKD (+) n=338	CKD (-) n=1,797	p-Value
年齢, (歳)	44.5 ± 11.5	51.5 ± 13.1	43.1 ± 10.6	<0.0001
男性, 人 (%)	2,008 (94.1)	315 (93.2)	1,693 (94.2)	0.4682
日本人, 人 (%)	2,029 (95.0)	331 (97.9)	1,698 (94.5)	0.0059
体重, kg	66.5 ± 12.3	66.7 ± 14.5	66.4 ± 11.9	0.7501
BMI, kg/m ²	23.2 ± 3.7	23.6 ± 4.3	23.1 ± 3.6	0.0535
高血圧, 人 (%)	501 (23.5)	153 (45.3)	348 (19.4)	<0.0001
糖尿病, 人 (%)	154 (7.2)	64 (18.9)	90 (5.0)	<0.0001
現在喫煙, 人 (%)	721 (33.8)	90 (26.6)	631 (35.1)	0.0025
B型肝炎, 人 (%)	114 (5.3)	23 (6.8)	91 (5.1)	0.1916
C型肝炎, 人 (%)	109 (5.1)	22 (6.5)	87 (4.8)	0.2013
CD4陽性リンパ球数, cells/μL	484 ± 220	436 ± 197	494 ± 223	<0.0001
HIV-RNA < 400 cp/mL, 人 (%)	1,911 (89.5)	309 (91.4)	1,602 (89.1)	0.2112
HIV-RNA < 50 cp/mL, 人 (%)	1,794 (84.0)	291 (86.1)	1,503 (83.6)	0.2583
ART使用患者, 人 (%)	1,938 (90.8)	314 (92.9)	1,624 (90.4)	0.1409
TDF使用, 人 (%)	1,249 (58.5)	127 (37.6)	1,122 (62.4)	<0.0001
ABC使用, 人 (%)	573 (26.8)	164 (48.5)	409 (22.8)	<0.0001
PI/r使用, 人 (%)	1,060 (49.6)	172 (50.9)	888 (49.4)	0.6195
血清クレアチニン, mg/dL	0.87 ± 0.53	1.23 ± 1.24	0.80 ± 0.13	<0.0001
eGFR, mL/min/1.73 m ²	82.1 ± 18.9	62.8 ± 22.3	85.7 ± 15.7	<0.0001
eGFR < 60 mL/min/1.73 m ²	204 (9.6)	—	—	—
蛋白尿, 人 (%) [*]	190 (8.9)	—	—	—
アルブミン尿, 人 (%) ^{*#}	287 (14.5)	—	—	—
ヘモグロビン, g/dL	14.6 ± 1.44	14.1 ± 1.75	14.6 ± 1.35	<0.0001
血清アルブミン, g/dL ^a	4.55 ± 0.31	4.45 ± 0.42	4.56 ± 0.29	<0.0001
総コレステロール, mg/dL ^b	184 ± 36	191 ± 40	183 ± 36	0.0004
中性脂肪, mg/dL ^c	183 ± 127	213 ± 156	177 ± 120	<0.0001

CKD分類はステージ分類を使用。蛋白尿は尿試験紙法で $\geq 1+$ 、アルブミン尿は尿アルブミン/尿クレアチニン比 ≥ 30 mg/gと定義。^{*}血液透析中の8例を含む。[#]アルブミン尿は1,976例で測定。データ欠損:^a29例,^b30例,^c8例。

結果から、アルブミン尿を用いたCGA分類は予後不良患者の選択が容易になる可能性があること、尿試験紙法によるスクリーニング検査はHIV感染者では適さないことが示唆された。

1-2. 2施設比較調査⁵⁾

2011年2月から6月までの期間中に、東京都立駒込病院と東京医科大学病院でHIV感染者1,482例(男性1,384例,女性98例,平均年齢:44.2 ± 11.4歳)を対象としたCKD有病率の横断的調査を実施した。血清クレアチニン濃度からeGFRを計算し、尿試験紙法で蛋白尿を測定し、CKDステージ分類を行った。CKDの関連因子を検討するため、多変量ロジスティック解析を実施し、それぞれの因子に対して、オッズ比(odds ratio: OR)と95%信頼区間(95%

confidence interval; 95% CI)を算出した。

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12.9%と6.7%であった。また、この調査からCKD有病率と蛋白尿陽性率は2施設間で大きな違いがあることも判明した(図2)。CKD有病率の内訳は、駒込病院が17.9%で、東京医大が6.6%で、駒込病院で有意に高かった。CKDステージ3以上のCKD有病率も、駒込病院が有意に高かった(9.2% vs. 3.7%)。蛋白尿陽性率は全体で8.2%であり、CKD同様、駒込病院で有意に高かった(12.0% vs. 3.8%)。多変量ロジスティック解析では、年齢50歳以上[OR=2.81, 95% CI (2.02~3.92)], 高血圧[OR=3.04, 95% CI (2.17~4.26)], 糖尿病[OR=2.05, 95% CI (1.15~3.66)]がCKD発症と有意に関連していた。これら

GFR 区分 (mL/分/1.73 m ²)	アルブミン区分			合計
	A1 (<30 mg/g)	A2 (30-300 mg/g)	A3 (>300 mg/g)	
G1 (≥90) 正常または高値	529 (26.8%)	51 (2.6%)	7 (0.4%)	587 (29.7%)
G2 (60-89) 正常または軽度低下	1044 (52.8%)	141 (7.1%)	14 (0.7%)	1199 (60.7%)
G3a (45-59) 軽度~中等度低下	107 (5.4%)	29 (1.5%)	12 (0.8%)	148 (7.5%)
G3b (30-44) 中等度~高度低下	8 (0.4%)	9 (0.5%)	6 (0.3%)	23 (1.2%)
G4 (15-29) 高度低下	1 (0.1%)	3 (0.2%)	7 (0.4%)	11 (0.6%)
G5 (<15) 末期腎不全	0 (0.0%)	0 (0.0%)	8 (0.4%)*	8 (0.4%)
合計	1689 (85.5%)	233 (11.8%)	54 (2.7%)	1976 (100%)

図 1 HIV 感染者における CGA 分類の適応

CKD 有病率：緑 79.6%；黄 15.1%；橙 3.0%；赤 2.3%。* 全例血液透析中。

の結果から、CKD の有病率は施設間で異なり、その差は年齢分布や糖尿病、高血圧合併率の違いが関連している可能性が推察された。

1-3. 単施設調査⁶⁾

2009 年 2 月から 4 月までの期間中に、東京都立駒込病院で HIV 感染者 732 例（男性 687 例，女性 45 例，平均年齢：46.7±12.0 歳）を対象とした CKD 有病率の横断的調査を実施した。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やアルブミン尿の排出量を検査した。蛋白尿、アルブミン尿、腎機能障害（eGFR≤60 mL/min/1.73 m²）の関連因子を検討するため、多変量ロジスティック解析を実施し、それぞれの因子に対して、オッズ比と 95% 信頼区間を算出した。

本研究では、微量アルブミン尿（≥30 mg/g かつ <300 mg/g）、顕性アルブミン尿（≥300 mg/g）、蛋白尿（≥1+）の有病率はそれぞれ 13.2%、4.55%、9.52% であった。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 15.4% と 9.70% であった。多変量ロジスティック解析では、高血圧、糖尿病、高脂血症、C 型肝炎の合併が、蛋白尿またはアルブミン尿のいずれかと有意に関連していた。腎機能障害のリスク因子として、蛋白尿やアルブミン尿の存在の他に、CD4 数低値があげられた。これらの結果からは、これまでの西洋諸国からの報告同様、日本の HIV 感染者でも蛋白尿やアルブミン尿は腎機能障害の主要なリスク因子であることが示された。

2. HIV 陽性透析患者の実態把握

2-1. 維持透析患者の HIV 感染有病率および維持透析施設における受け入れに関する実態調査⁷⁾

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%）。調査対象 176,839 例の維持透析患者では、42 例（0.024%）が HIV 陽性者であった（血液透析 38 例，腹膜透析 4 例）。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っから」が最も低かった。本研究結果は、本邦における HIV 陽性維持透析患者数の推定、および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り、新たに HIV 医療に出現しつつある社会的問題の一端を明らかにした。

2-2. 末期腎不全患者の特徴⁸⁾

東京都立駒込病院感染症科に通院している HIV 感染者の中で、2009 年 8 月時点で末期腎不全に至った 10 例を対象に後方視的に検討した。患者の臨床的特徴、透析導入までの期間、HIV 感染コントロール状態、合併症、腎毒性を有する薬剤の曝露歴に関して、診療録を用いて検討した。

対象患者は全例男性で、透析導入時の平均年齢は 50.7 ±

表 2 各群におけるリスク因子の比較

リスク因子	緑 (n=1,573, 79.6%)	黄 (n=299, 15.1%)	橙 (n=58, 3.0%)	赤 (n=46, 2.3%)	p for trend
年齢, (歳)	42.5 ± 10.4	51.2 ± 12.1	54.1 ± 13.8	57.0 ± 10.7	<0.0001
高血圧, 人 (%)	295 (18.8)	122 (40.8)	28 (48.3)	39 (84.8)	<0.0001
糖尿病, 人 (%)	60 (3.8)	46 (15.4)	14 (24.1)	22 (47.8)	<0.0001
B型肝炎, 人 (%)	79 (5.0)	21 (7.0)	4 (6.9)	2 (4.4)	0.3221
C型肝炎, 人 (%)	64 (4.1)	15 (5.0)	6 (10.3)	7 (15.2)	0.0002
CD4 陽性リンパ球数, cells/ μ L	497 ± 218	454 ± 194	430 ± 205	383 ± 161	<0.0001
HIV-RNA 量 <50 cp/mL, 人 (%)	1,309 (83.2)	270 (90.3)	45 (77.6)	42 (91.3)	0.0518
ヘモグロビン, g/dL	14.6 ± 1.3	14.5 ± 1.6	13.9 ± 1.7	12.8 ± 2.1	<0.0001
血清アルブミン, g/dL	4.57 ± 0.28	4.54 ± 0.37	4.39 ± 0.34	4.25 ± 0.58	<0.0002
総コレステロール, mg/dL	182 ± 36	192 ± 37	193 ± 37	204 ± 44	<0.0001
現在の TDF 使用	964 (61.3)	158 (52.8)	16 (27.6)	2 (4.3)	<0.0001
現在の ABC 使用	363 (23.1)	116 (38.8)	28 (48.3)	34 (73.9)	<0.0001

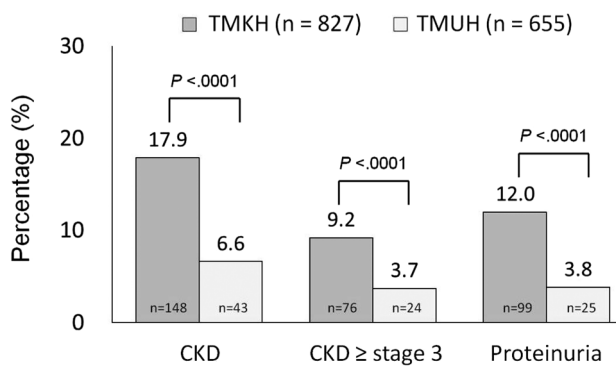


図 2 CKD, CKD ≥ ステージ 3, および蛋白尿の有病率
TMKH: 東京都立駒込病院, TMUH: 東京医科大学病院。

9.1 歳, CD4 数は 340 ± 185 cells/ μ L, HIV-RNA 量は全例検出限界以下であった。導入時血清クレアチニン値は 6.6 ± 1.6 mg/dL, eGFR は 8.7 ± 2.6 mL/min/1.73 m² であった。ART 開始から透析導入までの平均期間は 8.1 ± 2.9 年であり, ART 開始時に CKD を有した 3 例は, その他の患者よりも 4 年早く透析導入に至った。透析導入後の死亡例は 3 例で 1 例は 3 年後, 2 例は数カ月後に死亡した。ART 導入後に糖尿病は 5 例 (50%) から 7 例 (70%), 高血圧症は 3 例 (30%) から 9 例 (90%), 高脂血症は 1 例 (10%) から 6 例 (60%) に増加した。腎毒性を有する TDF の内服歴は 1 例もなく, インジナビル (IDV) の内服歴は 2 例にあった。その他腎毒性のある薬剤では, ST 合剤の内服歴が 4 例, 非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) の内服歴が 3 例にあった。末期腎不全に至った HIV 感染者 10 例は, ART 開始前から半数に糖尿病を合併しており, 平均約 8 年で透析導入となった。これらの結果から, 既存の糖尿病と ART によ

る代謝性合併症の増加が CKD 進行に関係している可能性があることが示唆された。

2-3. 慢性血液透析に導入された患者の臨床経過と生命予後⁹⁾

2004 年 4 月から 2013 年 3 月までに, 東京都立駒込病院で慢性血液透析に導入され, サテライト透析施設で外来通院治療が可能であった HIV 感染者 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, 延べ入院日数などを 2013 年 9 月に電子診療録により調査した。生命予後を Kaplan-Meier 曲線にて解析し, 同時期に慢性血液透析に導入された非 HIV 感染者の中で, 年齢, 性別, 糖尿病合併率をマッチさせた 19 例を対照として比較した。

慢性血液透析導入時の平均年齢は 53.0 ± 8.8 歳, 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 治療を継続し, 5 年累積生存率は 88.9% であり, 対照群の 79.9% とは有意差を認めなかった。導入後調査時の HIV 感染コントロール状態は良好だった。新規合併症は心疾患 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), 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平均 2.2 ± 1.4 回, 延べ入院日数は平均 58.0 ± 51.8 日だった。針刺し事故, 他者への HIV 感染事例, 風評被害はなかった。この調査結果では, HIV 感染者は血液透析導入後も HIV 感染コントロール状態に悪化は認められず, 生命予後は良好であった。また, 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ことが判明した。

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

3-1. アルブミン尿が予後に与える影響¹⁰⁾

新規の腎臓障害発症の関連因子を同定するために、腎臓障害がない HIV 感染者 507 例を対象とした 2 年間の前方視的調査を実施した。正常域のアルブミン尿と軽度の eGFR 低下が予後に与える影響を検討するために、前者は 3 つ (0~9, 10~19, 20~29 mg/g)、後者は 2 つ (60~89, ≥ 90 mL/min/1.73 m²) のサブグループに分類した。また、腎臓障害発症に対する因子の危険率 (Hazard ratio : HR) を Cox 比例ハザードモデルにより計算した。本研究では、腎臓障害をアルブミン尿 ≥ 30 mg/g もしくは eGFR < 60 mL/min/1.73 m² と定義した。

調査期間中、アルブミン尿 (≥ 30 mg/g)、腎機能低下 (eGFR < 60 mL/min/1.73 m²)、アルブミン尿かつ腎機能低下の発症率はそれぞれ 8.4%, 4.7%, 0.93% であった。アルブミン尿の発生には、①年齢 [HR = 1.03, 95%CI (1.00~1.07)], ②糖尿病 [HR = 4.41, 95%CI (1.04~16.1)], ③C 型肝炎 [HR = 7.91, 95%CI (1.56~33.2)], ④ACR 10~19 mg/g [HR = 11.5, 95%CI (3.51~52.6)], ⑤ACR 20~29 mg/g [HR = 49.0, 95%CI (13.9~236)] が有意に関連していた。腎機能低下の発生には、①年齢 [HR = 1.03, 95%CI (1.00~1.12)], ②eGFR 60~89 mL/min/1.73 m² [HR = 7.86, 95%CI (2.11~51.5)], ③ACR 10~19 mg/g [HR = 3.88, 95%CI (1.28~12.6)], ④ACR 20~29 mg/g [HR = 6.64, 95%CI (1.65~26.3)], ⑤TDF + プロテアーゼ阻害剤 (PI) 曝露歴 [HR = 7.17, 95%CI (2.57~23.4)] が有意に関連していた。また、これらの因子数が増えると、相加的に腎臓障害発症のリスクが増大した。本研究結果より、正常域とされているアルブミン尿 (10~29 mg/g) でも腎機能悪化のリスク要因であることが判明した。特に高齢や糖尿病や C 型肝炎の合併、TDF + PI の使用、アルブミン尿 (10~29 mg/g) や eGFR の軽度低下の因子を複数有する患者は、注意深くフォローすることの重要性が示唆された。

3-2. 尿細管障害が予後に与える影響¹¹⁾

抗 HIV 薬内服中で、蛋白尿 ($\geq 1+$) や腎機能低下 (eGFR < 60 mL/min/1.73 m²) がいない HIV 感染者 424 例を対象とした尿細管障害有病率の横断的調査を実施した。尿細管障害の関連因子を検討するため、多変量ロジスティック解析を実施し、それぞれの因子に対して、オッズ比と 95% 信頼区間を算出した。また、尿細管障害が予後に与える影響を検討するために、1 年間前方視的に調査した。尿細管障害のバイオマーカーとして、尿中の N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG), γ -glutamyl transpeptidase (γ GTP), β_2 ミクログロブリン, α_1 ミクログロブリンを測定し、3 項目以上が基準値を上回った際に尿細管障害ありと定義した。

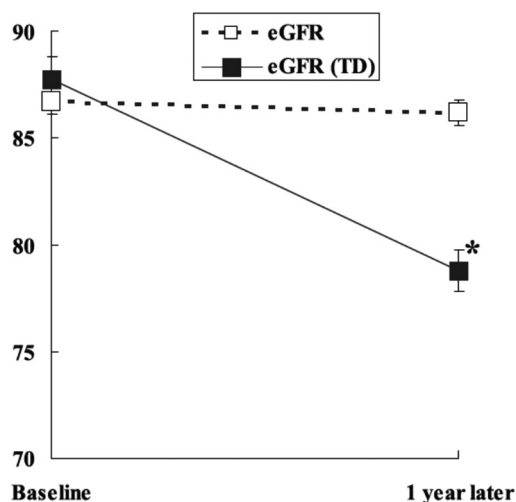


Fig. 1. Change in eGFR in the 1-year follow-up period in patients with or without tubular damage. eGFR significantly decreased in patients with tubular damage (88.8–78.8 mL/min/1.73m²; $P < 0.0001$) in the 1-year follow-up period but did not decrease in those without tubular damage. Data are expressed as mean \pm standard error. Asterisk indicates a significant difference between the start and end of the 1-year follow-up period. The unit of y-axis is mL/min/1.73m²; TD, tubular damage.

図 3 尿細管障害と腎機能低下

尿細管障害の有病率は 25% (107 例) であった。多変量ロジスティック解析では、年齢 [OR = 1.04, 95%CI (1.01~1.07)], CRP [OR = 1.96, 95%CI (1.26~3.14)] や糖尿病の有無 [OR = 3.97, 95%CI (1.44~12.2)] が尿細管障害の有無と有意に関連していた。フォローアップ期間中、eGFR の低下および蛋白尿の発生率は、尿細管障害がある患者はない患者と比較して、有意に高かった (図 3)。本研究結果では、約 4 分の 1 の HIV 感染者が潜在的な尿細管障害を有していることが示された。また、尿細管障害は腎臓障害の発症と関連しており、定期的な尿細管障害のバイオマーカーを測定することの有用性が示唆された。

3-3. 腎機能低下の速度¹²⁾

HIV 感染者の腎機能低下の速度を調査するため、ART 内服中の HIV 感染者 661 例 (男性 598 例, 女性 63 例, 平均年齢 46 ± 12 歳) を対象とした後方視的調査を実施した。2008 年から 2014 年までの 6 年間、対象者の eGFR を毎年測定した。本研究では CKD を eGFR < 90 mL/min/1.73 m² と定義した。

CKD の有病率はフォローアップ期間中に 8.5% から 21.2% に増加した。6 年間の平均的な eGFR 低下率は 2.01 ± 0.09 mL/min/1.73 m² で、年齢をマッチさせた一般人口のそれよりも 6 倍早い結果であった (図 4)。この結果から、HIV 感染者は非 HIV 感染者より早い速度で腎機能が悪化することが示唆された。

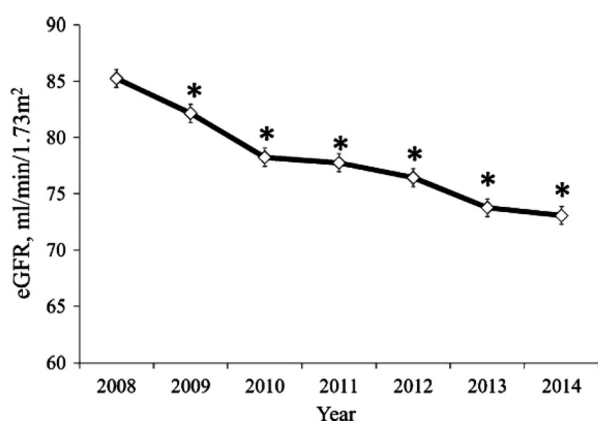


Fig. 1 Consecutive decreases in eGFR during the follow-up period. The figure shows consecutive decreases in eGFR during the follow-up period. Between 2008 and 2014, mean eGFR values decreased over time with a significant difference being observed between each year and 2008 (mean ± standard error: 85.3 ± 0.76 in 2008, 82.2 ± 0.71 in 2009, 78.3 ± 0.68 in 2010, 77.8 ± 0.70 in 2011, 76.4 ± 0.73 in 2012, 73.8 ± 0.71 in 2013, and 73.0 ± 0.74 ml/min/1.73 m² in 2014). Asterisk (*) indicates a significant difference between each year and 2008

図 4 腎機能の低下速度

3-4. シスタチン C およびアルブミン尿が予後に与える影響¹³⁾

抗 HIV 薬内服中で、ウイルス量が良好にコントロールされている HIV 感染男性患者 515 例を対象とし、がんや CVD 発症の有無を 3 年間前方視的に調査した。これらのアウトカム発症は、血清シスタチン C 値とアルブミン尿の排泄量の程度で層別化し、Kaplan-Meier 曲線を求め、有意差を log-rank test 法で検定した。また、アウトカムに対する因子の危険率 (HR) を Cox 比例ハザードモデルにより計算した。

調査対象となった患者全例が 3 年間の調査期間を終了した。がんと CVD を発症したものはそれぞれ 13 例 (2.5%) と 14 (2.7%) であった。Kaplan-Meier 曲線では、がんの発症と血清シスタチン C 値の上昇 (≥ 1.0 mg/L) が、CVD と 20 mg/g 以上のアルブミン尿排泄量が有意に関連していた。Cox 比例ハザード解析でアウトカムに関連する因子を加味すると、血清シスタチン C 値の上昇はがん発症と [HR = 6.09, 95%CI (1.30~24.6)], アルブミン尿排泄量 (≥ 20 mg/g) は CVD の発症と [HR = 8.97, 95% CI (2.20~60.8)] と有意に関連していた。本研究結果では、HIV 感染男性患者において、血清シスタチン C 値やアルブミン尿は、がんや CVD 発症と関連することが示された。

3-5. 予後予測における血清シスタチン C の有用性¹⁴⁾

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。HIV 感染者の CKD 評価に、血清クレアチニン値に基づいた eGFR (eGFRcr) と血清シスタチン C に基づいた eGFR (eGFRcy) のいずれを用いるのが適切か評価するために、「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。また、アウトカム発症に対する因子の危険率 (HR) を Cox 比例ハザードモデルにより計算した。

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。一方、多変量 Cox 回帰分析では、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%CI (1.21~5.86)])。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。

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 (≥ 30 mg/g) の有病率は、それぞれ 8.9% と 14.5% であった。一方、2 施設間比較調査では、CKD の有病率に差異が認められた。その原因として年齢分布や、合併する高血圧症や糖尿病の有病率の差が示唆された。HIV 感染者は非 HIV 感染者と比較して、心筋梗塞の罹患率や心血管系のリスク因子の保有率が高いことが知られている¹⁵⁾。また、HIV 感染者の糖尿病や高血圧症などの合併率は、10 歳年齢が高い、非 HIV 感染者の合併率と同等であることが報告されている¹⁶⁾。糖尿病や高血圧症などの疾患は、年齢とともに有病率が増加することを鑑みると、今後 HIV 感染者の高齢化¹⁷⁾ とあわせて、相乗効果的に CKD 有病率の増加が予想される。

本邦の一般人口 232,025 例 (平均年齢 61.8 歳; CKD ステージ 3 以上, 14.1%) を対象とした調査では、蛋白尿の有病率は 3.8% であった¹⁸⁾。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%) にもかかわらず、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、① 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、② HIV 感染そのものが蛋白尿発症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、血清のクレアチニ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。

蛋白尿やアルブミン尿の存在は、末期腎不全のみならず、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¹⁹⁻²²。加えて、本研究でも示されたように、HIV感染者は非HIV感染者と比較して、腎機能低下速度が速いことが知られている²³。2012年に発表されたCGA分類は、蛋白尿やアルブミン尿の程度を加味した分類であり、CKDの重症度をより正確に評価できることが期待されている。本研究でも、アルブミン尿を用いたCGA分類を用いると、従来のステージ分類と比較してCKD有病率は増加し、予後不良患者の選択が容易になる可能性があることが示唆された。HIV感染そのものがアルブミン尿のリスク因子となることが知られている²⁴。本研究では、正常範囲内のアルブミン尿排泄量でも、10~29 mg/gは予後不良因子であることが示された。一般的にアルブミン尿は「排泄量30 mg/g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値を改めて検証する必要があるかもしれない。一方、本研究では、尿試験法によるアルブミン尿(≥ 30 mg/g)の検出感度は低いことが示された。加えて、潜在性の尿細管障害を有するHIV感染者が一定数存在し、尿細管障害が腎臓障害と関連していることも示された。米国のガイドラインでは蛋白尿もしくはアルブミン尿を定量的に評価することが推奨されているが²⁵、今後本邦でHIV感染者の腎障害のスクリーニング検査をどのようにすべきかについては、更なる検証が必要である。

HIV感染者における血清シスタチンCは、これまでCVD発症との関連性が報告されていた。本研究では、血清シスタチンC値の上昇(≥ 1.0 mg/L)は、がん発症との関連が認められた。血清シスタチンCは慢性炎症を反映し、かつ、がん細胞ではより多く産生することが指摘されている。これらを鑑みると、血清シスタチンCは腎機能を評価する有用な指標であると同時に、HIV感染者におけるがん発症を予測する重要なバイオマーカーとなりうる。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、予後予測の精度をさらに高められることが示唆された。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²⁶、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。

本研究では、全国で維持透析中の176,836例を対象とした調査により、本邦の維持透析患者におけるHIV陽性率を0.024%であると推定することができた。この結果は、欧米諸国で報告されている約1%に比べ、1/20から1/40程度と低値であった²⁷。HIV/エイズ拠点病院を調査した報告では、慢性透析療法を受けているHIV陽性者数は、2014年度は20,448例中92例、2015年度は21,184例中103例であった²⁸。また、2017年の透析施設対象のアンケート調査では、HIV陽性透析患者は124例と報告された²⁹。調査方

法などの違いから、厳密な比較検討はできないものの、本研究で調査した2012年時点では42例であった点や、これまでの西欧諸国の趨勢から判断して、本邦において維持透析療法が必要なHIV感染者が増加していることはほぼ確実であろう。一方、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、「実際の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うかがえる。日本透析医学会総務委員会感染調査小委員会の報告でも、HIV感染者の透析受け入れについてはまだ、意識、準備態勢、社会的整備、いずれにおいても発展途上の状態であることが示された³⁰。今後も、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いく必要がある。

研究成果

1. 専門的・学術的観点からの成果

本研究で得られた「本邦の多施設共同研究による正確なCKD有病率」のデータは、厚生労働省疾病対策課が必要としている、「今後数年間のHIV感染透析患者の増加動態」を把握するのに有用なデータを提供するものであり、この分野での厚生労働行政の今後の施策設定にも活用できる可能性を持つ。また、本研究結果に基づき、透析従事者のHIVに関する理解を深め、透析施設におけるHIV感染者の受け入れがスムーズに行われ、全国どこでも透析医療が

確保できることが期待される。

2. 臨床的観点からの成果

本研究では、HIV感染者2,135例を対象とした多施設調査を実施した。本邦ではこれまで単施設での研究報告が多かったため、複数施設で、かつ、2,000例を超える症例数のデータに基づき、本邦のHIV-CKDの現状を明らかにしたことは医学的にも社会的にも意義深い。また、一般人口と比較して、HIV感染者の蛋白尿有病率は高いという疫学的な情報が得られたことは、HIVのCKD診療を担う臨床医にとって有用な知見である。また、本邦の維持透析患者におけるHIV感染陽性率を初めて明らかにすることができ、これによって国際比較が可能となった。本研究結果は、現在問題となっているHIV感染者の透析医療の解決の一助になる可能性がある。

3. 行政的観点からの成果

CKDは早期に発見できれば、寛解または進行抑制可能な疾患である。特にHIV感染者では、腎機能の悪化速度が非感染者と比較して有意に速いことが知られているので、CKDを早期発見することはよりいっそう重要となる。そのことに鑑み、本研究結果はHIV診療を主に担う感染症科医にHIV感染者におけるCKD合併の重要性を広く認知させ、定期的な蛋白尿と腎機能検査の重要性を理解させることができ、患者の予後改善に寄与できると考えられる。これは、同時に高額なHIV医療に上乘せられてくる透析医療、入院医療などに対する国家医療費支出抑制にもつながることが期待される。

謝辞

2018年度日本エイズ学会ECC山口メモリアルエイズ研究奨励賞受賞にあたり、長年ご指導いただきました、がん・感染症センター都立駒込病院 安藤稔 腎臓内科部長(現 慈誠生記念病院 院長)、そして本研究を推薦いただきました、がん・感染症センター都立駒込病院 味澤篤 感染症科部長(現 東京都立北療育医療センター 院長)に深く御礼申し上げます。また、多施設共同調査でご協力いただきました東京医科大学 村松崇先生、山元泰之先生、福武勝幸先生、東京大学医科学研究所 鯉淵智彦先生、岩本愛吉先生、東京女子医科大学 相野田祐介先生、新田孝作先生、順天堂大学 乾啓洋先生、内藤俊夫先生、がん・感染症センター都立駒込病院 原正樹先生、菅沼明彦先生、今村顕史先生(所属名は共同調査実施時点)に謹んで感謝申し上げます。本研究は厚生労働科学研究費補助金(エイズ対策研究事業)の補助を受け、実施したものです(H24-エイズ-若手-001:研究代表者 柳澤如樹)。

利益相反: 本研究において利益相反に該当する事項はない。

文 献

- 1) 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」; 班研究報告書・平成24-25年度総合研究報告書(研究代表者: 柳澤如樹).
- 2) Ando M, Yanagisawa N: Epidemiology, clinical characteristics, and management of chronic kidney disease in human immunodeficiency virus-infected patients. *World J Nephrol* 4: 388-395, 2015.
- 3) 柳澤如樹, 味澤篤, 安藤稔: HIV感染者における慢性腎臓病. *日本エイズ学会誌* 15: 63-70, 2013.
- 4) Yanagisawa N, Muramatsu T, Koibuchi T, Inui A, Ainoda Y, Naito T, Nitta K, Ajisawa A, Fukutake K, Iwamoto A, Ando M: Prevalence of chronic kidney disease and poor diagnostic accuracy of dipstick proteinuria in HIV-infected individuals: a multicenter study in Japan. *Open Forum Infect Dis* 5: ofy216, 2018.
- 5) 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—. *感染症学雑誌* 87: 14-21, 2013.
- 6) Yanagisawa N, Ando M, Ajisawa A, Imamura A, Suganuma A, Tsuchiya K, Nitta K: Clinical characteristics of kidney disease in Japanese HIV-infected patients. *Nephron Clin Pract* 118: c285-c291, 2011.
- 7) 柳澤如樹, 味澤篤, 今村顕史, 菅沼明彦, 土谷健, 新田孝作, 安藤稔: 本邦における維持透析患者のHIV感染陽性率—維持透析患者受け入れ施設を対象とした全国アンケート調査に基づく報告—. *日本透析医学会雑誌* 47: 623-628, 2014.
- 8) 関谷紀貴, 中村裕也, 柳澤如樹, 菅沼明彦, 今村顕史, 味澤篤, 安藤稔: 末期腎不全に至ったHIV患者10症例の臨床的検討. *透析会誌* 43: 581-586, 2010.
- 9) 原正樹, 柳澤如樹, 能木場宏彦, 森戸卓, 岩佐悠子, 菅沼明彦, 今村顕史, 味澤篤, 安藤稔: 慢性血液透析に導入されたHIV陽性患者9症例の臨床経過と生命予後. *日本透析医学会雑誌* 47: 435-440, 2014.
- 10) Ando M, Yanagisawa N, Ajisawa A, Tsuchiya K, Nitta K: Urinary albumin excretion within the normal range is an independent risk for near-term development of kidney disease in HIV-infected patients. *Nephrol Dial Transplant* 26: 3923-3929, 2011.
- 11) Ando M, Yanagisawa N, Ajisawa A, Tsuchiya K, Nitta K:

- Kidney tubular damage in the absence of glomerular defects in HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy. *Nephrol Dial Transplant* 26 : 3224-3229, 2011.
- 12) Hara M, Yanagisawa N, Ohta A, Momoki K, Tsuchiya K, Nitta K, Ando M : Increased non-HDL-C level linked with a rapid rate of renal function decline in HIV-infected patients. *Clin Exp Nephrol* 21 : 275-282, 2017.
 - 13) 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* 79 : 362-369, 2013.
 - 14) Yanagisawa N, Sasaki S, Suganuma A, Imamura A, Ajisawa A, Ando M : Comparison of cystatin C and creatinine to determine the incidence of composite adverse outcomes in HIV-infected individuals. *J Infect Chemother* 21 : 84-89, 2015.
 - 15) Triant VA, Lee H, Hadigan C, Grinspoon SK : Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. *J Clin Endocrinol Metab* 92 : 2506-2512, 2007.
 - 16) Guaraldi G, Orlando G, Zona S, Menozzi M, Carli F, Garlassi E, Berti A, Rossi E, Roverato A, Palella F : Premature age-related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population. *Clin Infect Dis* 53 : 1120-1126, 2011.
 - 17) Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration : Survival of HIV-positive patients starting antiretroviral therapy between 1996 and 2013 : a collaborative analysis of cohort studies. *Lancet HIV* ; 4 : e349-e356, 2017.
 - 18) Yano Y, Fujimoto S, Sato Y, Konta T, Iseki K, Moriyama T, Yamagata K, Tsuruya K, Yoshida H, Asahi K, Kurahashi I, Ohashi Y, Watanabe T : Association between prehypertension and chronic kidney disease in the Japanese general population. *Kid Int* 81 : 293-299, 2012.
 - 19) Szczech LA, Hoover DR, Feldman JG, Cohen MH, Gange SJ, Gooze L, Rubin NR, Young MA, Cai X, Shi Q, Gao W, Anastos K : Association between renal disease and outcomes among HIV-infected women receiving or not receiving antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 39 : 1199-1206, 2004.
 - 20) Wyatt CM, Hoover DR, Shi Q, Seaberg E, Wei C, Tien PC, Karim R, Lazar J, Young MA, Cohen MH, Klotman PE, Anastos K : Microalbuminuria is associated with all-cause and AIDS mortality in women with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 55 : 73-77, 2010.
 - 21) Choi AI, Li Y, Deeks SG, Grunfeld C, Volberding PA, Shlipak MG : Association between kidney function and albuminuria with cardiovascular events in HIV-infected persons. *Circulation* 121 : 651-658, 2010.
 - 22) Choi A, Scherzer R, Bacchetti P, Tien PC, Saag MS, Gibert CL, Szczech LA, Grunfeld C, Shlipak MG : Cystatin C, albuminuria, and 5-year all-cause mortality in HIV-infected persons. *Am J Kid Dis* 56 : 872-882, 2010.
 - 23) Kooij KW, Vogt L, Wit FWNM, van der Valk M, van Zoest RA, Goorhuis A, Prins M, Post FA, Reiss P ; AGEHIV Cohort Study : Higher prevalence and faster progression of chronic kidney disease in human immunodeficiency virus-infected middle-aged individuals compared with human immunodeficiency virus-uninfected controls. *J Infect Dis* 216 : 622-631, 2017.
 - 24) Szczech LA, Grunfeld C, Scherzer R, Canchola JA, van der Horst C, Sidney S, Wohl D, Shlipak MG : Microalbuminuria in HIV infection. *AIDS* 21 : 1003-1009, 2007.
 - 25) Lucas GM, Ross MJ, Stock PG, Shlipak MG, Wyatt CM, Gupta SK, Atta MG, Wools-Kaloustian KK, Pham PA, Bruggeman LA, Lennox JL, Ray PE, Kalayjian RC ; HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America : Clinical practice guideline for the management of chronic kidney disease in patients infected with HIV : 2014 update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 59 : e96-e138, 2014.
 - 26) Mauss S, Berger F, Kuschak D, Henke J, Hegener P, Wolf E, Schauseil S, Schmutz G : Cystatin C as a marker of renal function is affected by HIV replication leading to an underestimation of kidney function in HIV patients. *Antivir Ther* 13 : 1091-1095, 2008.
 - 27) Eggers PW, Kimmel PL : Is there an epidemic of HIV Infection in the US ESRD program ? *J Am Soc Nephrol* 15 : 2477-2485, 2004.
 - 28) 安藤稔, 横幕能行 : 慢性透析療法を受けている HIV 陽性者数—HIV/エイズ拠点病院の最新データに基づく調査—. *日本透析医学会雑誌* 50 : 621-627, 2017.
 - 29) 日ノ下文彦, 秋葉隆 : HIV 感染患者における透析医療の推進に関する第 2 次調査. *日本透析医学会雑誌* 52 : 23-31, 2019.
 - 30) 吉藤歩, 竜崎崇和, 伊藤恭彦, 大曲貴夫, 菅野義彦, 篠田俊雄, 高野八百子, 塚本功, 洞和彦, 中澤靖, 長谷川直樹, 吉田理, 脇野修, 武本佳昭, 中元秀友 : 透析施設の HIV 感染者受け入れ状況—感染調査小委員会のアンケート調査から—. *日本透析医学会雑誌* 51 : 577-584, 2018.