

# Human Immunodeficiency Virus 感染患者における慢性腎臓病の有病率とその関連因子

中村 裕也 渋谷あすか 鈴木一恵 安藤 稔

Prevalence of chronic kidney disease (CKD) and significant contributors to CKD in HIV-infected patients

Yuya NAKAMURA, Asuka SHIBUYA, Hitoe SUZUKI, and Minoru ANDO

Department of Nephrology, Tokyo Metropolitan Komagome General Hospital, Tokyo, Japan

## 要 旨

HIV 感染患者における慢性腎臓病(CKD)の有病率およびその関連因子について検討した。対象は当院で外来通院治療中の 748 例(男性 659 例, 女性 89 例)であり, 平均年齢は 44.9±11.7 歳(範囲 21~79 歳)である。検尿所見, 尿細管障害の指標である尿中 N-アセチル-β-D-グルコサミニダーゼ(NAG)値, 血清クレアチニン(Cr)値, 血清尿素窒素(UN)値, 血清総コレステロール(T-chol)値, 血清中性脂肪(TG)値, ヘモグロビンA<sub>1c</sub>(HbA<sub>1c</sub>)値, 末梢血中 CD4 数, 血中 HIV-RNA 定量, 多剤併用療法(HAART)の有無およびその期間, 降圧薬使用の有無を検討した。腎機能は日本腎臓学会改訂 MDRD 簡易式に基づき, estimated GFR (eGFR)を計算した。CKD の分類は K/DOQI の stage 分類を適用し, Stage 3 以上を慢性腎機能障害(CRF)と定義した。また, CRF, 蛋白尿, 尿細管障害の有無に影響を与える因子を logistic regression 解析または  $\chi^2$ 検定を用いて解析した。

HIV 感染患者における尿蛋白陽性率は 50%, 尿潜血陽性率は 11.3%, 両者陽性率は 8.4%であり, 尿細管障害は NAG が測定されている 112 例中 42 例で認められた(陽性率 37.5%)。CKD 有病率に関しては, Stage 5D は 4 例(0.53%), Stage 5 は 0, Stage 4 は 3 例(0.40%), Stage 3 は 114 例(15.2%), Stage 2 は 487 例(65.1%), Stage 1 は 49 例(6.6%), 非 CKD は 91 例(12.2%)であり, 全 CKD 有病率は 657 例(87.8%), CRF 有病率は 121 例(16.2%)であった。CRF は年齢, 蛋白尿, 降圧薬の有無, 尿蛋白は年齢, HAART 期間, 尿中 NAG 値, 尿細管障害は年齢, TG, HAART 期間とそれぞれ有意な関連を認めた。また,  $\chi^2$ 検定により 2.5 年以上の HAART 年数は尿細管障害の存在と関係する可能性が示された。

HAART の発展により HIV 患者の腎・生命予後は格段に改善したが, 一方で本論文の結果は欧米と同様, 本邦における将来的な HIV 患者における CKD, ESRD 有病率増加の可能性を示唆していた。本邦においても HIV 患者の CKD について認識を深め, 彼らの CKD の早期診断と治療について真剣に考える時期にきていると思われる。

We investigated the prevalence of CKD and factors associated with CKD in HIV-infected patients who were under stable medical control. We retrospectively abstracted the medical records of 748 HIV-infected outpatients (659 males and 89 females). Their mean age was 44.9±11.7 (range ; 21 to 79) years. The following parameters were reviewed : urinalysis including proteinuria and microscopic hematuria, urinary N-acetyl-beta-glucosaminidase (NAG) level as a marker of tubular damage, serum creatinine level, estimated glomerular filtration rate calculated based on the Modification of Diet in Renal Disease formula (eGFR), CD4 count in peripheral blood, HIV-RNA copies in serum, use and vintage of highly active antiretroviral therapy (HAART), and use of anti-hypertensive drugs (AHTD). Stages of CKD were determined based on the K/DOQI stages of kidney disease. Chronic renal failure (CRF) was defined as an eGFR value of less than 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. The chi-square test was used to evaluate differences in the prevalence of dichotomous variables. Multivariable logis-

tic regression analysis was applied to assess independent contributors to existence of CRF, proteinuria, and tubular damage.

Proteinuria was positive in 50.0 % and hematuria was positive in 11.3 %. Both were positive in 8.41 %. Tubular damage (>11 U/L of urinary NAG levels) was positive in 42 out of 112 (37.5 %). Prevalence of CKD and CRF was 87.8 % and 16.2 %, respectively. Stages of CKD were : stage 5D, 4 patients (0.53 %) ; stage 5, 0 patients (0 %) ; stage 4, 3 patients (0.40 %) ; stage 3, 114 patients (15.2 %) ; stage 2, 487 patients (65.1 %) ; stage 1, 49 patients (6.6 %) ; and non-CKD, 91 patients (12.2 %). Statistically, use of HAART, urinary NAG level, and age were significant contributors to proteinuria. Proteinuria, age, and use of AHTD were strong predictors for CRF. Tubular damage was related to HAART vintage, age, and TG levels. In addition, HAART vintage of more than 2.5 years was statistically associated with the existence of tubular damage in HIV-infected patients. Prevalence of CKD in stable HIV-infected patients was unexpectedly high in our hospital.

Aged patients with a long HAART vintage who have proteinuria and hypertension are predisposed to the development of CRF through tubular damage.

Jpn J Nephrol 2008 ; 50 : 499-505.

**Key words** : HIV, HAART, MDRD formula tubular damage, NAG

## 緒 言

Human immunodeficiency virus (HIV) 感染患者の生命予後が、多剤併用療法である highly active antiretroviral therapy (HAART) の導入以来劇的に改善したことは周知の事実である<sup>1-3)</sup>。また、本論文のテーマである HIV 感染と腎臓病の関連についても HAART 時代(本邦では 1997 年頃)以前と以後では様相は格段に異なる。

HAART 時代以前は巣状糸球体硬化症を代表とする狭義の HIV 関連腎症(HIV associated nephropathy : HIVAN)が主にアフリカ系黒人の HIV 感染者に好発していたが、HAART はこうした HIVAN による急性腎機能障害やその end-stage renal disease (ESRD) への進行を抑制し、HIV 感染患者の腎予後と生命予後を改善させたと言える<sup>4-8)</sup>。しかし欧米の報告では、HIV 感染患者における ESRD の incidence は低下したが prevalence は HAART 時代以降も増加している<sup>9-11)</sup>。近年になり HAART そのものによる薬剤性腎機能障害(HAART related nephropathy)が注目され始めている<sup>12)</sup>。HIV 感染患者では免疫抑制状態の時期に高頻度にウイルス、真菌、結核などに感染し、その治療薬に曝露されることなどにより HAART 開始前すでに腎機能障害を合併している可能性がある<sup>13,14)</sup>。また、HAART の治療薬のなかには糖尿病、高脂血症など腎障害と密接な関連を持つ副作用を有するものがある。さらに、そうした背景のうえに HIV 感染患者は腎機能障害を惹起する薬剤<sup>15-22)</sup>を含む HAART を長期間継続しなければならない。これらが HAART 中の HIV 患者の慢性腎臓病(CKD)の発症や ESRD への増悪に関係していると考えられ始めている。

HIV 治療先進国の欧米では Gupta ら<sup>23)</sup>、Mocroft ら<sup>24)</sup>により HIV 患者の尿蛋白陽性率、CKD 有病率について報告

がなされている。2006 年度エイズ動向委員会報告によれば、本邦は先進国でありながら新規 HIV および AIDS 患者数が毎年増加し続けている状況にあるが、HIV 患者の CKD 有病率や腎障害の詳細について研究はなされていない。東京都立駒込病院感染症科には約 1,000 例の HIV 感染患者が通院治療している。われわれは、最近 3 年間に 3 例の HIV 感染患者が新規に維持透析に導入されたことを契機に、当院には多くの CKD 合併 HIV 患者が潜在していることを認識するに至った。そこで、当院の HIV 感染患者における CKD 有病率を調査し、その関連因子について統計的に解析したのでここに報告する。

## 対象と方法

2006 年 12 月現在、東京都立駒込病院にて、外来で通院治療を継続している HIV 感染患者 748 例(男性 659 例、女性 89 例)を対象とした。平均年齢は 44.9±11.7 歳(範囲 : 21~79 歳)であった(Table 2)。

HIV 感染患者の CKD 有病率とその関連因子を探るために、検尿所見、尿管障害の指標である尿中 N-アセチル-β-D-グルコサミニダーゼ(NAG)値、血清クレアチニン(Cr)値、血清尿素窒素(UN)値、血清総コレステロール(T-chol)値、血清中性脂肪(TG)値、ヘモグロビン A<sub>1c</sub>(HbA<sub>1c</sub>)値、末梢血中 CD4 数、血中 HIV-RNA 定量、HAART の有無および期間、降圧薬使用の有無を検討項目とした。各項目は電子カルテ上の記録を用いて後方視的に調査した。尿定性検査はエームス尿検査試験紙を用い、その結果を Clinitek Atlas<sup>R</sup> XL(シーメンスメディカルソリューションズ・ダイアグノスティクス株式会社、東京)により判定した。尿蛋白は濃度 10 mg/dL 以上を陽性、尿潜血は 3~5/HPF 以

**Table 1. Laboratory findings of HIV-infected patients (n=748)**

Serum Cr levels(mg/dL)	0.86±0.46
Serum UN levels(mg/dL)	13.5±4.6
eGFR(mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	75.9±17.8
Serum T-chol(mg/dL)	185.9±46.1
Serum TG(mg/dL)	223.2±205.5
HbA <sub>1c</sub> (%)	5.1±1.4
Urinary NAG levels(U/L)	11.5±11.7
CD4 counts(/uL)	410.8±207.0
HIV-RNA copies(/mL)	27,018±198,914
Patient number on HAART	611
HAART vintage(years)	5.4±3.7
Patient number on AHTD	19

CRF : chronic renal failure, AHTD : anti-hypertension therapy drug, HAART : Highly active antiretroviral therapy, NAG : N-acetyl-beta-glucosaminidase

上を陽性とした。また尿中 NAG 値の当院検査科の定めた正常値上限値は 11 U/L 未満であることから、この値以上を尿細管障害ありと判定した。腎機能は日本腎臓学会改訂 MDRD 簡易式  $[GFR (mL/min/1.73 m^2) = 0.741 \times 175 \times Cr (酵素法)^{-1.154} \times Age^{-0.203} (女性は \times 0.742)]$  に基づき、estimated GFR (eGFR) を計算した。CKD の分類は K/DOQI の stage 分類を適用し、Stage 3 (eGFR < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) 以上を慢性腎機能障害 (CRF) と定義した。

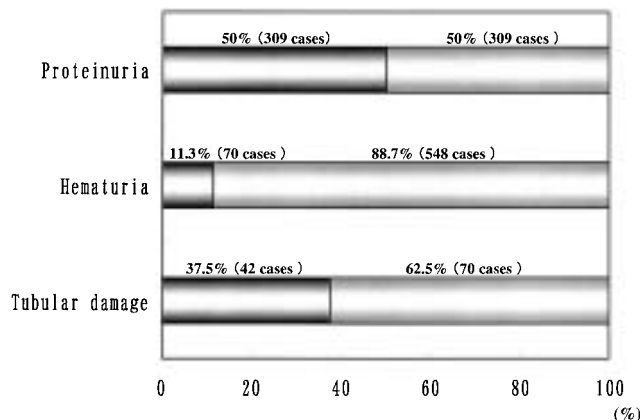
統計処理には統計ソフトウェア StatView5.0 (SAS Institute Inc, 米国) を用いた。検査成績はすべて mean ± SD で示し、CRF, 蛋白尿, 尿細管障害の有無に影響を与える因子を logistic regression 解析または  $\chi^2$  検定を用いて解析し、p < 0.05 を統計学的に有意と判定した。

## 結 果

対象患者全体の概要を Table 1 に示した。検尿は 748 例中 618 例で実施されていた。血清 Cr 値, CD4 数, HIV-RNA 定量は全例で、血清 UN 値, T-chol 値は 729 例で、TG 値は 724 例で、HbA<sub>1c</sub> 値は 346 例で、尿中 NAG 値は 112 例で検討可能だった。降圧薬の使用は 19 例 (2.5%) で、HAART は 611 例 (81.7%) で導入されており、平均 HAART 治療期間は 5.4 ± 3.7 年であった。

尿検査結果について Fig. 1 に示した。尿蛋白陽性は 309 例 (陽性率 50%)、尿潜血陽性は 70 例 (陽性率 11.3%)、両者陽性は 52 例 (陽性率 8.4%) であった。尿細管障害は 112 例中 42 例で認められた (陽性率 37.5%)。

HIV 感染患者における CKD 有病率について Table 2 に



**Fig. 1. Urinalysis and urinary NAG levels**  
Positive (left side), negative (right side)

**Table 2. Prevalence of CKD in HIV-infected patients**

Stage	Cases	Age	Gender (M/F)
Stage 5D	4 (0.53 %)	66.0 ± 7.07	4/0
Stage 5	0 (0 %)	—	—
Stage 4	3 (0.40 %)	44.0 ± 7.21	3/0
Stage 3	114 (15.2 %)	51.4 ± 10.4	97/17
Stage 2	487 (65.1 %)	44.6 ± 11.6	433/54
Stage 1	49 (6.6 %)	42.3 ± 9.11	47/2
non-CKD	91 (12.2 %)	38.8 ± 10.3	75/16
Total	748	44.9 ± 11.7	659/89

M : male, F : female

**Table 3. Contributors to existence of CRF, proteinuria, and tubular damage**

	multivariate analysis	
	OR (95 % CI)	p value
CRF		
Age	1.049 (1.030~1.069)	<0.0001
Proteinuria	1.635 (1.042~2.567)	0.0325
AHTD	3.251 (1.208~8.750)	0.0196
Proteinuria		
Age	1.050 (1.004~1.098)	0.0312
HAART vintage	1.261 (1.012~1.282)	0.0384
Urinary NAG	1.159 (1.049~1.282)	0.0380
Tubular damage		
Age	1.049 (1.006~1.094)	0.0266
HAART vintage	1.197 (1.012~1.414)	0.0354
TG	1.003 (1.003~1.007)	0.0460

CRF : chronic renal failure, AHTD : anti-hypertension therapy drug, HAART : Highly active antiretroviral therapy, NAG : N-acetyl-beta-glucosaminidase

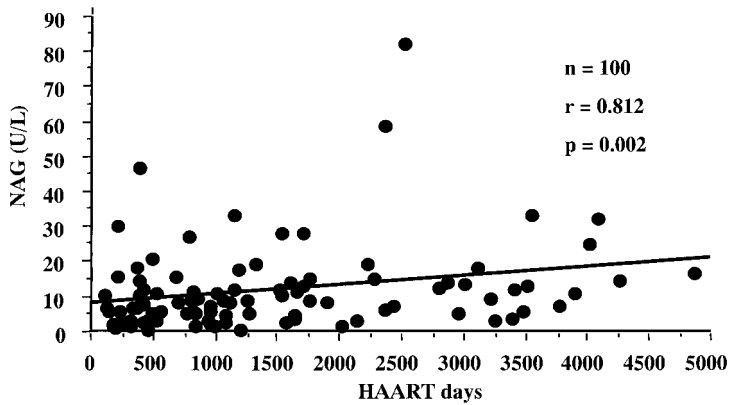


Fig. 2. Correlation between urinary NAG levels and HAART vintage

Table 4. Association between HAART vintage and existence of tubular damage

HAART vintage	730 days (=2 years)	800 days (=2.2 years)	912 days (=2.5 years)	1,095 days (=3 years)	1,800 days (=5 years)
p value	0.1816	0.2175	0.0360*	0.0016*	0.0307*

Data were analyzed by the chi-square analysis. Asterisk indicates that the difference is significant ( $p < 0.05$ ).

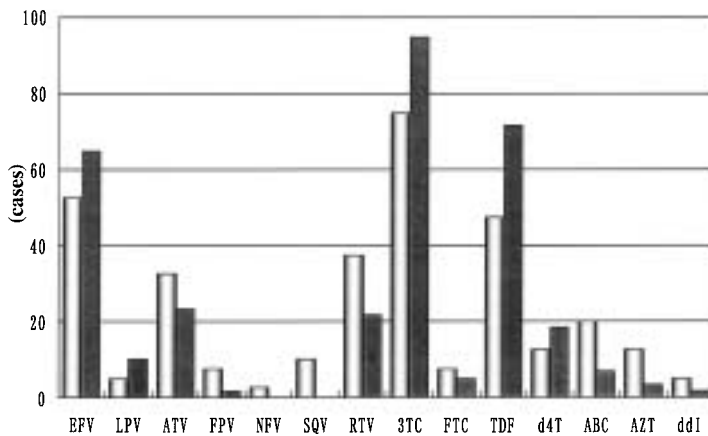


Fig. 3. Frequency in the use of HAART drugs in HIV patients with and without tubular damage

HIV patients with tubular damage (left column) and without tubular damage (right column)

EFV : efavirenz, LPV : lopinavir, ATV : atazanavir sulfate, FPV : fosamprenavir, NFV : nelfinavir mesilate, SQV : saquinavir, RTV : ritonavir, 3TC : lamivudine, FTC : emtricitabine, TDF : tenofovir, d4T : zalcitabine, ABC : avacavir sulfate, AZT : zidovudine, ddI : didanosine

示した。Stage 5D は 4 例 (0.53 %), Stage 5 は 0, Stage 4 は 3 例 (0.40 %), Stage 3 は 114 例 (15.2 %), Stage 2 は 487 例 (65.1 %), Stage 1 は 49 例 (6.6 %), 非 CKD は 91 例 (12.2 %) であることがわかった。したがって, CKD 有病率

は 657 例 (87.8 %) であり, Stage 3 以上の CRF 有病率は 121 例 (16.2 %) であった。

CRF, 蛋白尿, 尿細管障害の有無に影響を与える独立因子について logistic regression により多変量解析した結果を Table 3 に示した。CRF の有無に関しては, 年齢, 蛋白尿, 降圧薬服用ありが有意な関連を認めた。尿蛋白の有無に関しては, 年齢, HAART 期間, 尿中 NAG 値が有意な関連を認めた。また, 尿細管障害の有無に関しては, 年齢, HAART 期間, TG が関連を認める有意な独立因子であることがわかった。

次に, HAART と尿細管障害の関連性に着目して, HAART 中の患者で尿中 NAG 値の測定されていた 100 例で, 尿中 NAG 値と HAART 期間 (日) の散布図および回帰直線を検討したところ, 尿中 NAG 値と HAART 日数には有意な一次相関 ( $r = 0.812$ ,  $p = 0.0020$ ) を認め, HAART 日数が長いほど尿中 NAG 値の上昇する傾向があることが判明した (Fig. 2)。そこで尿中 NAG 上昇が発現する HAART 日数を推定した。尿中 NAG 値が 11 U/L 以上となる HAART 日数を決定するため, 尿中 NAG 値 (11 U/L 未満・以上) と HAART 日数 (設定日数未満・以上) で  $2 \times 2$  分割表にデータを割り振り  $\chi^2$  検定により解析したところ, 2.5 年以上のすべての HAART 年数 (日数) が尿細管障害と有意な関係を示した (Table 4)。さらに, この抽出された患者 100 例を尿細管障害ありの HAART 患者 (40 例) と尿細管障害なしの HAART 患者 (60 例) に分けて主要薬剤の服用率を比較した。尿細管障害患者では核酸系逆転写酵素阻害薬の ABC (avacavir sulfate), AZT (zidovudine), ddI (didanosine), プロテアーゼ阻害薬の SQV (saquinavir), FPV (fosamprenavir), NFV (nelfinavir) の服薬率が高かった (Fig. 3)。

## 考 察

本研究は, 単一医療施設において主に HAART により比較的安定した感染症コントロール状態が得られている HIV 感染患者 748 例を対象とし, 彼らの CKD 有病率を調査した本邦初の報告である。

尿検査は腎臓障害の指標として最も汎用される簡便で侵襲が少ない検査である。本研究においては, 検尿の行われている HIV 感染患者 618 例中, 尿蛋白陽性率は 50 %, 尿

潜血陽性率は 11.3%，両者陽性率は 8.4%であった。HIV 感染患者における尿所見異常、特に尿蛋白出現については、海外でこれまでにいくつか報告がなされている。HAART 以前の 1992~1996 年の 3 つの研究では<sup>25~27)</sup>、HIV 感染患者では、尿蛋白または微量アルブミン尿陽性率が高いことが示されている。HAART 以後の研究では、Gupta ら<sup>23)</sup>は、米国の HIV 感染患者 487 例の尿所見を検討し、29%の HIV 患者に顕性尿蛋白を認めたとしている。また Szczech ら<sup>17)</sup>は、HIV 感染患者 760 例の微量アルブミン尿を検討し、HIV 感染は微量アルブミン尿陽性と強い独立した関連があることを報告している。今回の結果は、日本人 HIV 感染患者での尿所見異常、特に尿蛋白陽性率が 50%であり、米国に比較してきわめて高いことを示していた。しかし、日本人 HIV 感染患者の尿蛋白陽性率を検討した他報告はこれまでに皆無であり、HCV、HBV との重複感染や HAART により誘発された糖尿病などの影響も含めて、今後の更なるデータの蓄積と解析が必要と考えている。

CKD の定義と病期分類は K/DOQI-KDIGO のガイドラインにより、国際的に提唱されているが<sup>28,29)</sup>、本研究ではこの基準に則り、当院 HIV 感染患者での CKD 有病率について検討を行った。日本人の年齢別、性別の eGFR が 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>未満の CKD(この論文での CRF に相当)有病率のデータは Imai らの論文<sup>30)</sup>に記載されているが、40~49 歳の年齢範囲では男性が約 8%、女性が約 13%程度であり、男女合計では 10.6%である。したがって、HIV 患者の平均年齢が 44.9 歳、男女比が 6:1 であったことを考慮すると、今回の HIV 患者 CRF 有病率 16.2%は年齢層のほぼ一致した一般人よりやや高いと考えられる。当院での 3 例の透析導入経験から、こうした CRF 患者が今後維持透析に導入となる患者予備軍である可能性は高い。Gupta ら<sup>23)</sup>は、米国で 487 例の HIV 患者の CKD 有病率について検討を行い 2%であったと報告している。しかし、彼らは CKD の定義に関して、初期値の血清 Cr の 2 倍化としているが、本研究では CKD 分類を改訂 MDRD 簡易式に基づく eGFR より K/DOQI の stage 分類を適用しているため、単純に両者の結果を比較することはできない。また最近、英国の Mocroft ら<sup>24)</sup>は、Cockcroft-Gault 式や MDRD 簡易式に基づく eGFR で GFR<60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>を CRF と定義し、CRF 有病率を検討した。彼らの結果では CRF 有病率は約 4%であり、本研究での CRF 有病率は 16.2%と約 4 倍高率であった。現時点ではこの異国間での大きな差異について明確な説明を行うことは困難であるが、日本腎臓学会 CKD 疫学調査研究班は、一般日本人の GFR<60 mL/

min/1.73 m<sup>2</sup>未満の CKD 有病率は 20.7%と米国人の 4.6%に比べてかなり高率であることを報告しており<sup>30)</sup>、背景にある日本人の eGFR の低さが今回の結果と一部関連があるかもしれない。ちなみに、今回のデータで eGFR 50 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満を CRF の境界値に設定変更すると HIV 感染 CRF 患者は 748 例中 38 例(5.08%)となり、Mocroft のデータとの差は格段に小さくなる。

CRF、蛋白尿、尿細管障害の有無に影響を与える関連因子について、logistic regression を用いて多変量解析で検討を加えた。CRF の有無には年齢、蛋白尿、降圧薬内服ありが影響を与える独立関連因子であり、尿蛋白の有無には年齢、HAART 期間、尿中 NAG 値が、尿細管障害の有無に関しては、年齢、HAART 期間、TG が有意な独立関連因子であった。HIV 患者の CRF、尿蛋白に関わる有意な関連因子については、海外でいくつかの研究報告がある。Gupta ら<sup>23)</sup>は、高齢が尿蛋白に関わる有意な関連因子としている。Szczech ら<sup>17)</sup>は、HIV 患者で微量アルブミン出現に関して、低 CD4 数、HIV-RNA 高値、高血圧、インスリン抵抗性、高血糖、非核酸系逆転写酵素阻害薬内服が危険因子であったとしている。また Mocroft ら<sup>24)</sup>は、年齢、低 CD4 数、TDF(tenofovir)の使用、IDV(indinavir)の使用が CRF に関わる有意な危険因子としている。しかし彼らの研究では、HAART 期間の関与、尿細管障害の有無については全く検討がなされていない。そこで本研究では、HAART 患者にみられる尿細管障害に着目し検討を加えた。NAG は腎実質細胞、特に近位尿細管の細胞内に存在する酵素で、尿細管障害により細胞内から尿中に逸脱するため、一般に腎尿細管障害の器質的障害マーカーとして有用であるとされるが、これまでに HIV 感染患者の尿中 NAG 値について検討が行われた研究はない。HIV はリンパ球に感染するため、患者の血清  $\beta_2$ ミクログロブリン( $\beta_2$ MG)値は高値が普通であり、HIV 患者では尿中  $\beta_2$ MG 値は必ずしも尿細管機能を反映しない可能性が考えられる。したがって、今回は尿細管障害の指標として NAG のみを調査した。その他の尿細管性蛋白は測定されていなかった。本研究では、尿中 NAG 値が測定された 112 例中 42 例(陽性率 37.5%)で異常高値を認めた。また、logistic regression で尿中 NAG 高値(尿細管障害)の有無に関連があった HAART 期間に注目して検討を加えたところ、尿中 NAG 値と HAART 日数には有意な一次相関が認められた(Fig. 3)。さらに、尿細管障害の有無と HAART 日数に対する  $\chi^2$ 検定による解析から、HAART 期間 2.5 年以上が尿細管障害の存在と有意な関連を認めた(Table 3)。これらの結果は HIV 感染患者には長期

HAART に関連した尿細管障害が存在することを示唆するものであると考えられる。

HIV 感染患者は HAART を生涯にわたって継続する必要がある。いくつかの研究では、HAART に利用される薬剤による腎機能障害について警告している<sup>12,15,16</sup>。また、IDV (indinavir), TDF (tenofovir) など HAART 個々の薬剤別に腎機能障害を報告した論文もある<sup>17~22</sup>。薬剤性腎障害の主体は間質・尿細管障害であることに議論の余地はなく、本研究では、NAG 測定のみなされていた HAART 患者 100 例で尿細管障害を認めた 40 例と認めなかった 60 例で主要 HAART 薬剤の服用率について比較した。尿細管障害患者では核酸系逆転写酵素阻害薬の ABC, AZT, DDI, プロテアーゼ阻害薬の SQV, FPV, NFV の服薬率が高値であり、尿細管障害との関連が示唆された。しかし、この結果は現状における服薬率からの評価であり、HIV 患者はこれまでの臨床経過で数回服薬変更がなされているのが普通であり、原因薬剤の同定には個々の患者ごとに過去の服薬を含めて更なる検討が必要である。

## 結 論

HIV 感染患者における CKD 有病率を調査し、その関連因子について統計的に解析し検討を加えた。腎臓学の立場からは HAART は二面性を持っていると言えよう。すなわち、HAART により HIV 患者の腎・生命予後は格段に改善するが、米国の例を引くまでもなく、HAART の発展が将来的に CKD 合併 HIV 患者および HIV 透析患者の有病率上昇を引き起こすことである。腎臓内科医が HIV・HAART 患者の CKD について認識を深めるとともに、彼らの CKD の早期診断と早期治療開始について真剣に考える時期にきていることは間違いのないであろう。

## 謝 辞

本研究全般にわたり多大なご協力をいただきました駒込病院感染症科根岸昌功先生、味澤 篤先生、今村顕史先生、菅沼昭彦先生、柳澤如樹先生に深謝致します。

## 文 献

1. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, Aschman DJ, Holmberg SD. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998 ; 338 : 853-860.
2. Mocroft A, Ledergerber B, Katlama C, Kirk O, Reiss P,

- d'Arminio Monforte A, Knysz B, Dietrich M, Phillips AN, Lundgren JD ; EuroSIDA study group. Decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA study : an observational study. *Lancet* 2003 ; 362 : 22-29.
3. Detels R, Muñoz A, McFarlane G, Kingsley LA, Margolick JB, Giorgi J, Schragr LK, Phair JP. Effectiveness of potent antiretroviral therapy on time to AIDS and death in men with known HIV infection duration. Multicenter AIDS Cohort Study Investigators. *JAMA* 1998 ; 280 : 1497-1503.
4. Cosgrove CJ, Abu-Alfa AK, Perazella MA. Observations on HIV-associated renal disease in the era of highly active antiretroviral therapy. *Am J Med Sci* 2002 ; 323 (2) : 102-106.
5. Wali RK, Drachenberg CI, Papadimitriou JC, Keay S, Ramos E. HIV-1-associated nephropathy and response to highly-active antiretroviral therapy. *Lancet* 1998 ; 352 : 783-784.
6. Chemlal K, Nochy D, Kenouch S, Joly V, Carbon C. Dramatic improvement of renal dysfunction in a human immunodeficiency virus-infected woman treated with highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2000 ; 31 : 805-806.
7. Schwartz EJ, Szczech LA, Ross MJ, Klotman ME, Winston JA, Klotman PE. Highly active antiretroviral therapy and the epidemic of HIV+ end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2005 ; 16 : 2412-2420.
8. Lucas GM, Eustace JA, Sozio S, Mentari EK, Appiah KA, Moore RD. Highly active antiretroviral therapy and the incidence of HIV-1-associated nephropathy : a 12-year cohort study. *AIDS* 2004 ; 18 : 541-546.
9. Rao TK. Human immunodeficiency virus infection in end-stage renal disease patients. *Semin Dial* 2003 ; 16 : 233-244.
10. Vigneau C, Guiard-Schmid JB, Turret J, Flahault A, Rozenbaum W, Pialoux G, Rondeau E. The clinical characteristics of HIV-infected patients receiving dialysis in France between 1997 and 2002. *Kidney Int* 2005 ; 67 : 1509-1514.
11. Eggers PW, Kimmel PL. Is there an epidemic of HIV infection in the US ESRD program? *J Am Soc Nephrol* 2004 ; 15 : 2477-2485.
12. Daugas E, Rougier JP, Hill G. HAART-related nephropathies in HIV-infected patients. *Kidney Int* 2005 ; 67 : 393-403.
13. Lachaal M, Venuto RC. Nephrotoxicity and hyperkalemia in patients with acquired immunodeficiency syndrome treated with pentamidine. *Am J Med* 1989 ; 87 : 260-263.
14. Shah GM, Alvarado P, Kirschenbaum MA. Symptomatic hypocalcemia and hypomagnesemia with renal magnesium wasting associated with pentamidine therapy in a patient with AIDS. *Am J Med* 1990 ; 89 : 380-382.
15. Röling J, Schmid H, Fischereider M, Draenert R, Goebel FD. HIV-associated renal diseases and highly active antiretroviral therapy-induced nephropathy. *Clin Infect Dis* 2006 ; 42 : 1488-1495.
16. Valle R, Haragsim L. Nephrotoxicity as a complication of antiretroviral therapy. *Adv Chronic Kidney Dis* 2006 ; 13 : 314-319.

17. Szczech LA, Grunfeld C, Scherzer R, Canchola JA, van der Horst C, Sidney S, Wohl D, Shlipak MG. Microalbuminuria in HIV infection. *AIDS* 2007 ; 21 : 1003-1009.
18. Gagnon RF, Tecimer SN, Watters AK, Tsoukas CM. Prospective study of urinalysis abnormalities in HIV-positive individuals treated with indinavir. *Am J Kidney Dis* 2000 ; 36 : 507-515.
19. Daudon M, Estépa L, Viard JP, Joly D, Jungers P. Urinary stones in HIV-1-positive patients treated with indinavir. *Lancet* 1997 ; 349 : 1294-1295.
20. Dieleman JP, Sturkenboom MC, Jambroes M, Gyssens IC, Weverling GJ, ten Veen JH, Schrey G, Reiss P, Stricker BH ; Athena Study Group. Risk factors for urological symptoms in a cohort of users of the HIV protease inhibitor indinavir sulfate : the ATHENA cohort. *Arch Intern Med* 2002 ; 162 : 1493-1501.
21. Murphy MD, O'Hearn M, Chou S. Fatal lactic acidosis and acute renal failure after addition of tenofovir to an antiretroviral regimen containing didanosine. *Clin Infect Dis* 2003 ; 36 : 1082-1085.
22. Krummel T, Parvez-Braun L, Frantzen L, Lalanne H, Marcelin L, Hannedouche T, Moulin B. Tenofovir-induced acute renal failure in an HIV patient with normal renal function. *Nephrol Dial Transplant* 2005 ; 20 : 473-474.
23. 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* 2004 ; 61 : 1-6.
24. Mocroft A, Kirk O, Gatell J, Reiss P, Gargalianos P, Zilmer K, Beniowski M, Viard JP, Staszewski S, Lundgren JD for the EuroSIDA Study Group. Chronic renal failure among HIV-1-infected patients. *AIDS* 2007 ; 21 : 1119-1127.
25. Kabanda A, Vandercam B, Bernard A, Lauwerys R, van Ypersele de Strihou C. Low molecular weight proteinuria in human immunodeficiency virus-infected patients. *Am J Kidney Dis* 1996 ; 27 : 803-808.
26. Kimmel PL, Umama WO, Bosch JP. Abnormal urinary protein excretion in HIV-infected patients. *Clin Nephrol* 1993 ; 39 : 17-21.
27. Luke DR, Sarnoski TP, Dennis S. Incidence of microalbuminuria in ambulatory patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Nephrol* 1992 ; 38 : 69-74.
28. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease : evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002 ; 39(2 Suppl 1) : S1-S266.
29. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, De Zeeuw D, Hostetter TH, Lameire N, Eknoyan G. Definition and classification of chronic kidney disease : a position statement from Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005 ; 67 : 2089-2100.
30. Imai E, Horio M, Iseki K, Yamagata K, Watanabe T, Hara S, Ura N, Kiyohara Y, Hirakata H, Moriyama T, Ando Y, Nitta K, Inaguma D, Narita I, Iso H, Wakai K, Yasuda Y, Tsukamoto Y, Ito S, Makino H, Hishida A, Matsuo S. Prevalence of chronic kidney disease (CKD) in the Japanese general population predicted by the MDRD equation modified by a Japanese coefficient. *Clin Exp Nephrol* 2007 ; 11 : 156-163.