

HIV 感染者に発症しネフローゼ症候群を呈した 紫斑病性腎炎の 1 例

日高宏実^{*1} 岡田知也 松本 博 吉野麻紀
長岡由女 竹口文博 岩澤秀明 外丸 良
和田憲和 清水 亨^{*2} 大谷方子^{*4} 山中 晃^{*3}
福武勝幸 中尾俊之^{*1}

Henoch-Schönlein purpura nephritis in a patient infected with the human immunodeficiency virus

Hiromi HIDAKA^{*1}, Tomonari OKADA, Hiroshi MATSUMOTO, Maki YOSHINO,
Yume NAGAOKA, Fumihito TAKEGUCHI, Hideaki IWASAWA, Ryou TOMARU,
Toshikazu WADA, Tohru SHIMIZU^{*2}, Masako OHTANI^{*4}, Kou YAMANAKA^{*3},
Katsuyuki FUKUTAKE, and Toshiyuki NAKAO^{*1}

^{*1}Department of Nephrology, ^{*2}Department of Surgical Pathology,

^{*3}Department of Laboratory Medicine, Tokyo Medical University, Tokyo,

^{*4}Department of Pathology, Shinsyu University, School of Medicine, Nagano, Japan

There are various forms of renal lesions in patients with human immunodeficiency virus(HIV), however reported cases of immune-complex glomerulonephritis are scarce. Here we describe an HIV-positive patient with Henoch-Schönlein purpura nephritis(HSPN), which presented as nephrotic syndrome. In addition to therapy combined with glucocorticosteroid and inhibition of the renin-angiotensin system(RAS), plasmapheresis and antiretroviral therapy produced a favorable outcome.

A 26-year-old HIV positive man was admitted for purpura on both lower limbs. Despite glucocorticosteroid treatment, purpura recurred and urinary protein increased to 5~10 g daily. HSPN was diagnosed based on the skin and renal biopsies. During 2 months of treatment with combined glucocorticosteroid and RAS inhibition, nephrotic syndrome persisted. He received double filtration plasmapheresis(DFPP). Soon after, urine protein decreased to 2~3 g daily and macrohematuria decreased. The second renal biopsy showed a decrease in IgA deposition and improvement of acute inflammatory changes. In addition, highly active antiretroviral therapy was started to reduce the high viral load. After 3 weeks, HIV-1-RNA rapidly decreased and urine protein decreased to 1 g daily. After a year, urinary protein was negative, but mild microhematuria persisted. We speculate that the refractory nephrotic syndrome in this patient might be associated with the abnormal immunological condition due to HIV infection.

Jpn J Nephrol 2003 ; 45 : 387-392.

Key words : HIV-1, Henoch-Schönlein purpura nephritis, nephrotic syndrome, plasmapheresis

緒 言

HIV 感染者における腎障害には様々なものがあり、その特異な免疫状態が発症や病態の進展に種々の影響を及ぼ

すと考えられている¹⁾。本邦において HIV 感染に関連した腎障害の報告は非常に少なく、また、腎生検を行い得た症例はほとんどない。われわれは、HIV 感染者に発症しネフローゼ症候群を呈した紫斑病性腎炎(Henoch-Schönlein

^{*1} 東京医科大学腎臓科, ^{*2} 同 病院病理部, ^{*3} 同 臨床検査医学科, ^{*4} 信州大学医学部病理学

(平成 15 年 2 月 4 日受理)

purpura nephritis : HSPN) の症例を経験した。欧米において HIV 感染者における HSPN の報告例はこれまでもある^{2,3)} が、本症例は HSPN の治療に加えて HIV に対する highly active antiretroviral therapy (HAART) を行い、発症から 1 年以上の経過観察を行い得た貴重な症例であると考えられたため、若干の考察を加え報告する。

症 例

患 者：26 歳，男性

主 訴：両側下肢の点状出血斑，筋肉痛，腹痛

既往歴：1998 年髄膜炎，1999 年麻疹，口腔カンジダ，尖圭コンジローマ，急性腸炎。同年 8 月発熱，発疹，リンパ節腫脹を主訴に前医受診し，HIV-1 の感染が判明した。このとき HIV-1-RNA 7.5×10^5 copies/ml，CD4 155/mm³ であった。1999 年 9 月より，HAART として zidovudine (ZDV)，lamivudine (3TC)，nelfinavir (NFV) が開始された。

現病歴：2000 年 10 月 20 日頃より感冒様症状とともに両下腿の紫斑と筋肉痛が出現した。腹痛も認めたため前医を受診したが，抗 HIV 療法に対する不安感から，診断と治療に関する second opinion を求めて 10 月 27 日東京医科大学病院臨床検査医学科を受診した。また，紫斑に対し皮膚科を受診，精査加療目的に皮膚科に同日緊急入院となった。

入院時現症：身長 179 cm，体重 70 kg，血圧 130/72 mmHg，脈拍 84/分，体温 37.1 度。表在リンパ節触知せず，口腔咽頭に異常なし。心音・肺野に聴診上異常なし，腹部所見にも異常を認めなかった。両下腿伸側および屈側に紫斑を認めた。

入院後経過：皮膚科入院と同時に，それまで投与されていた抗ウイルス剤は，薬剤アレルギーの可能性，および当院受診時すでに高ウイルス量であり耐性があると考えられたため中止し，紫斑病に対し prednisolone (PSL) 20 mg/日の内服が開始となった。入院時検査所見では尿蛋白 30 mg/dl，尿沈渣にて赤血球毎視野に 30～50 個，顆粒円柱を全視野に 5 個認めた。血清総蛋白 8.5 g/dl，総コレステロール 150 mg/dl，BUN 17.5 mg/dl，Cr 0.81 mg/dl，Na 140 mEq/l，K 4.0 mEq/l，Cl 103 mEq/l，CRP < 0.3 mg/dl，IgG 2,460 mg/dl，IgA 1,380 mg/dl，ASLO 1,640 IU/ml，CD4 225/mm³，CD4/CD8 0.4 (正常値 0.6～2.9)，HIV-1-RNA 2.6×10^5 copies/ml であった。皮膚生検の結果では leukocytoclastic vasculitis の所見を認めた。紫斑は

Table. Laboratory findings at the first renal biopsy

Urine		K	4.0 mEq/l
protein	3.8 g/day	Cl	103 mEq/l
sediment		glucose	102 mg/dl
RBC	> 50/HPF	β_2 m	3.52 mg/l
WBC	30～50/HPF		
granular cast	3/wF	Serological test	
hyaline cast	15/wF	CRP	< 0.3 mg/dl
epithelial cast	4/wF	ASLO	1,954 IU/ml
RBC cast	1/wF	IgG	1,700 mg/dl
WBC cast	3/wF	IgA	1,420 mg/dl
Ccr	140 ml/min	IgM	129 mg/dl
NAG	18.4 IU/l	C 3	84 mg/dl
β_2 m	1,227 μ g/l	C 4	30 mg/dl
		CH 50	44.5 U/ml
Peripheral blood		RF	(-)
WBC	6,400/mm ³	CIC (C _{1q})	(-)
RBC	380×10^4 /mm ³	cryoglobulin	(-)
Hb	13.0 g/dl	ANA	(-)
Hct	38.8 %	MPO-ANCA	(-)
Plt	17.1×10^4 /mm ³		
Blood chemistry		Coagulation	
TP	7.8 g/dl	PT	11.8 sec (cont 12.2)
Alb	3.7 g/dl	APTT	30.6 sec (cont 28.1)
GOT	12 IU/l	Fbg	340 mg/dl
GPT	11 IU/l		
LDH	260 IU/l	Others	
ALP	120 IU/l	VZV-IgG (EIA)	(+)
γ GTP	17 IU/l	CMV-IgG (EIA)	(+)
T-Chol	186 mg/dl	EBV-VCA-IgG (FA)	$\times 160$
TG	187 mg/dl	toxoplasma-IgG	(-)
BUN	21.1 mg/dl	HBsAg	(-)
Cr	0.63 mg/dl	HCV	(-)
UA	4.8 mg/dl	TPHA	(-)
Na	141 mEq/l		

一時軽快したが，6 日後より再燃し，腹痛も増悪した。尿蛋白量の増加を認め，HSPN の合併が考えられたため第 18 病日に腎臓科転科となり，同日，腎生検を施行後 PSL 40 mg/日に増量した。腎生検時の検査結果を Table に示す。

腎生検所見では，糸球体は 50 個含まれており全節性硬化糸球体は認めなかった。メサングウム基質は拡大し，focal segmental にメサングウム細胞の増殖が見られた。好中球や単球浸潤の目立つ管内増殖性の変化が約 20% の糸球体に見られた。係蹄の一部には ballooning が見られ，内皮下に hyalinosis を認めた。細胞性半月体が 3 個に認められ，癒着はなかった。間質は一部に尿細管の萎縮と fibrosis，細胞浸潤を認めた。血管には著変を認めなかつ

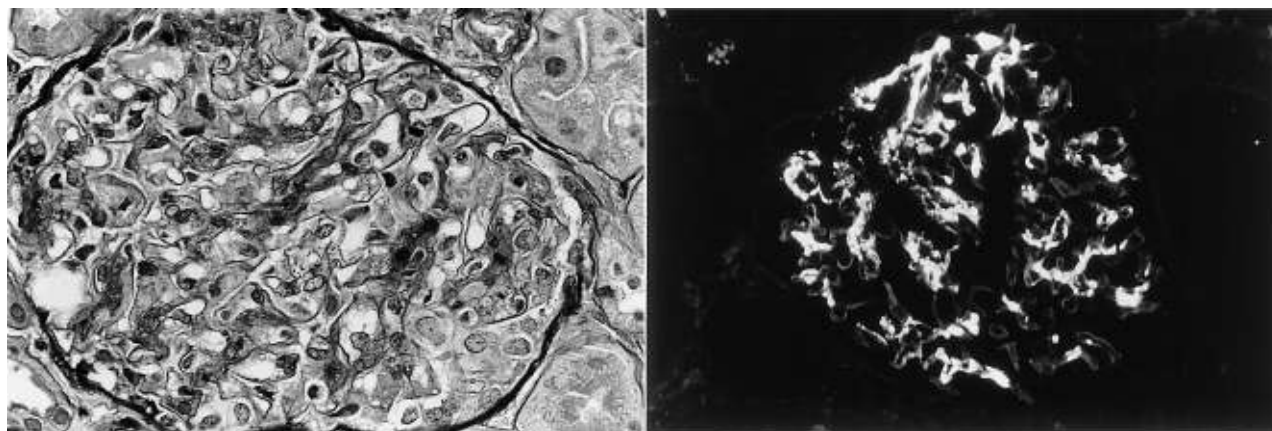


Fig. 1.

a|b

- a : Light microscopy showing mesangial and endocapillary cell proliferation with cellular crescent. (PAS stain, $\times 400$)
 b : Immunofluorescent microscopy showing IgA granular deposition in the mesangial area. ($\times 400$)

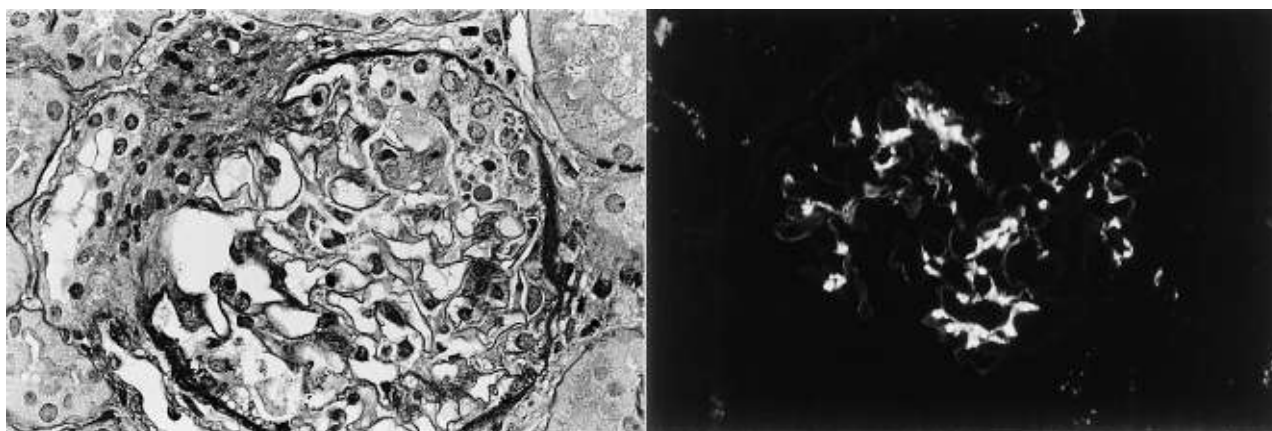


Fig. 2.

a|b

- a : Light microscopy on second biopsy showing improvement of mesangial cell proliferation. However extracapillary proliferation still existed. (PAS stain, $\times 400$)
 b : Immunofluorescent microscopy on second biopsy showing a decrease in IgA granular deposition in the mesangial area. ($\times 400$)

た。免疫蛍光染色では IgG(1+), IgA(3+), C3(2+) のメサンギウム領域への沈着を認めた (Fig. 1a, b)。電顕ではメサンギウム基質に dense deposit が見られた。HIV 感染者の糸球体内皮細胞や傍尿細管のリンパ球または単球内に認めることがある tubuloreticular inclusions は確認することはできなかった。第 29 病日、尿蛋白は 10.8 g/日と増加したため、3 日間のステロイドパルス療法 (methyl PSL 1,000 mg/日) を dipyrindamole 300 mg/日の内服とヘパリンの持続点滴投与 (14,000~22,000 単位/日) による抗凝固療法と併せて行った。この頃に両足底部の知覚鈍麻の訴えがあった。第 35 病日より ACE 阻害薬 (enalapril 2.5 mg/日、第 55 病日より lisinopril 10 mg/日へ変更) 投与開始。その後も尿蛋白は約 8~9 g/日持続し、肉眼的血尿を繰り返した。

第 45 病日における血清 IL-6 は 6.4 pg/ml (正常 4.0 以下)、尿中 IL-6 は 40.7 pg/mg・Cr だった。約 2 カ月間に Ccr は 200~150 ml/分から 100 ml/分前後と低下傾向を認めた。約 2 カ月間の治療に抵抗するネフローゼ症候群に対して、第 67 病日より二重濾過血漿交換療法 (DFPP) を隔日で 3 回施行した。DFPP は二次膜に Evaflex2A を用い、置換液として 20% アルブミン 150 ml + ラクテック 450 ml を投与した。1 回の血漿処理量は 3,000 ml とした。DFPP 施行後、尿蛋白は減少し (2~2.5 g/日) 肉眼的血尿は消失した。DFPP 施行後、IgG 1,090 mg/dl, IgA 754 mg/dl であった。しかし、数日後より再び肉眼的血尿が出現し、尿蛋白も 5 g/日と徐々に増加したため第 75 病日に 2 回目の腎生検を行った。同時期 CD4 は 101/mm³ とさらに低下、

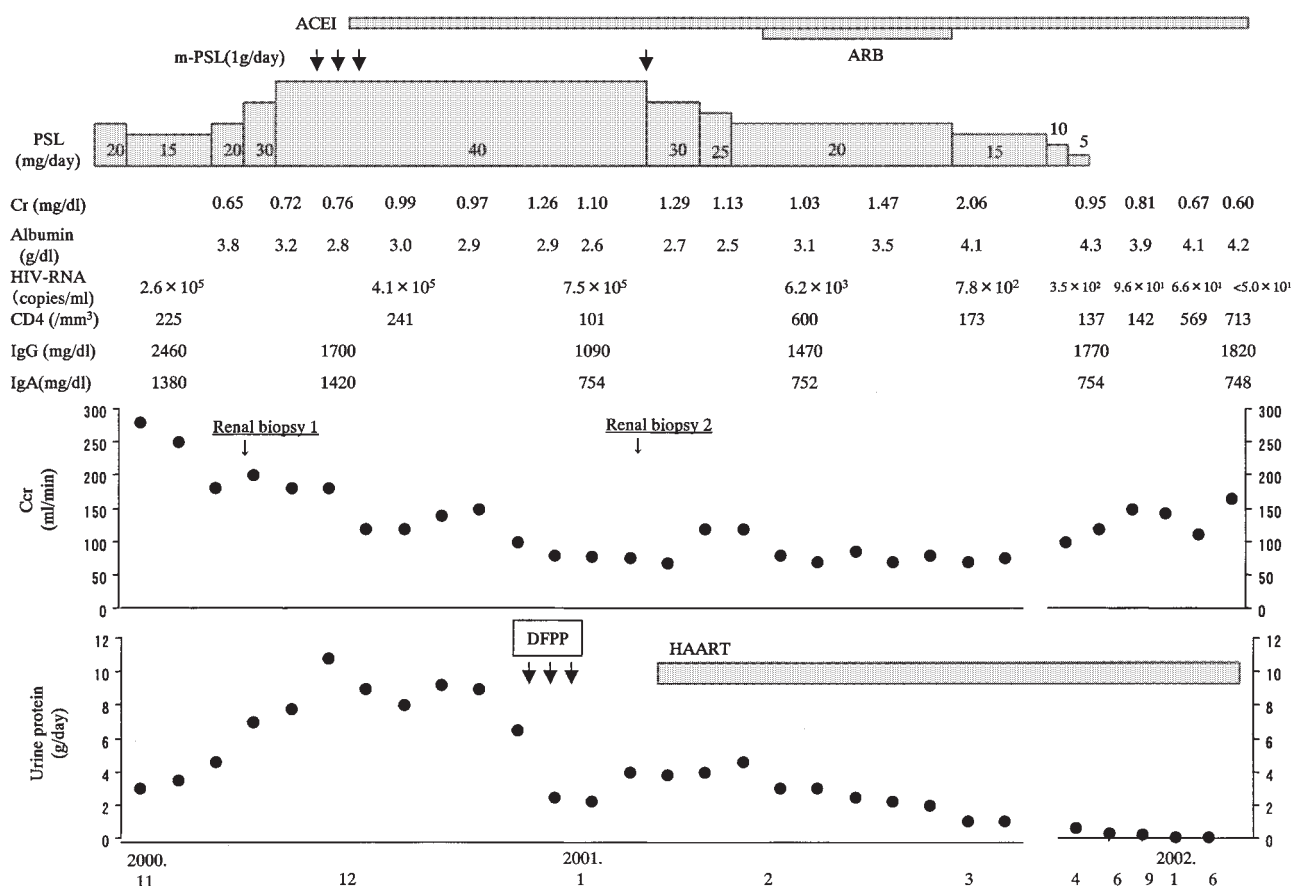


Fig. 3. Clinical course (a 27-year-old male)

PSL : prednisolone, m-PSL : methyl-prednisolone pulse therapy, DFPP : double filtration plasmapheresis, HAART : highly active antiretroviral therapy, ACEI : angiotensin-converting enzyme inhibitor, ARB : angiotensin II receptor blocker, Cr : creatinine clearance

HIV-1-RNA 7.5×10^5 copies/ml とウイルス量はさらに増加していた。

再生検では糸球体は23個含まれ、全節硬化糸球体は認めなかった。1回目に比較し、管内増殖性変化は若干軽減していた。メサングウム細胞増殖もやや軽減したが、基質の拡大を認めた。細胞性半月体は4個、線維性半月体は1個見られた。癒着は4個認めた。免疫蛍光染色ではIgAの沈着は1回目に比べ軽減していた (Fig. 2a, b)。

依然として管内および管外増殖性変化を認めたため、第80病日 methyl PSL 1,000 mg のパルス療法を1回施行し、その後 PSL 30 mg/日へ減量した。第91病日より stavudine (d4T), didanosine (ddI), lopinavir/ritonavir (LPV/RTV) による HAART を開始した。血圧 140/90 mmHg 以上を推移したため、第95病日より ACE 阻害薬に加えアンギオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB ; candesartan 4 mg/日) を併用した。第100病日に40度の発熱、乾性咳嗽が出現、胸部 X 線上スリガラス様陰影を認めた。カリニ肺炎を疑

い PSL を 20 mg/日まで減量、ST 合剤に対して薬疹の既往があるため atovaquone 1,500 mg/日を開始したところ、第105病日には軽快した。この頃から尿蛋白は1~2 g/日に減少した。第120病日に退院し、1カ月後には血清 Cr 0.95 mg/dl, 尿蛋白 0.6 g/日, TP 7.0 g/dl, Alb 4.3 g/dl と、ネフローゼは改善した。また、CD4 173/mm³, HIV-1-RNA 7.8×10^2 copies/ml と、HAART は奏効していた。PSL は減量、6カ月後で中止し、lisinopril と抗血小板剤を継続した。15カ月後、CD4 984/mm³, HIV-1-RNA 6.2×10^1 copies/ml, 尿蛋白は陰性化し、尿中赤血球毎視野5~10個程度に改善した (Fig. 3)。

考 察

HIV 感染に伴う腎障害には様々なものがある。米国では、多量の尿蛋白と、組織学的に focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) を呈するものを HIV-associated ne-

phropathy (HIVAN) といひ、約 70~80 % と高頻度に見られる。一方、ヨーロッパやアジアの報告においては FSGS 型のほかに免疫複合体型腎炎 (immune-complex type glomerulonephritis : ICGN)、間質性腎炎、微小変化型や、アミロイドーシスを呈する症例報告がある。HIV 感染者における腎病変は疫学的に人種差、地域格差が大きいと考えられる^{4~7)}。ICGN には膜性増殖性腎炎、膜性腎症、ループス様腎炎、IgA 腎症、HSPN、溶連菌感染後腎炎などがあげられる。

HIV 感染者における HSPN の報告は少なく、検索し得た限りでは腎生検が施行されたものは Katz らの 1 例のみであった²⁾。この症例はわれわれの症例に比し重症であり、細胞性半月体を 16 % の糸球体に認め、血清 Cr は 2.6 mg/dl まで上昇したが、ステロイド療法によって改善したと記載されている。IgA 腎症の症例報告数は多いが、治療、転帰に関して記載がある報告は限られている^{2,8~10)}。それらの症例において、尿蛋白量、血清 Cr、IgA 値の分布は様々である。また治療についてはステロイド、ACE 阻害薬があげられている。したがって過去の報告からは、HSPN、IgA 腎症ともに HIV 感染によって必ずしもすべての症例が特異な臨床経過をたどるわけではないと考えられる。

発症機序について、HIVAN については、腎自体の HIV 感染とそれに起因するサイトカインの関与が示唆されている¹⁾。これに対し、本症例のような ICGN の発症に HIV 感染がどのように関与しているかは明らかではない。HIV 感染者では、腎病変の種類や有無にかかわらず腎組織に HIV genome が存在することが明らかにされている¹¹⁾。また、Kimmel らは IgA 腎症において IgM 型抗 HIVp24 抗体、IgG 型抗 HIVgp41 抗体などの抗 HIV 抗体に対応する IgA 型抗イディオタイプ抗体の同定と腎組織における沈着を明らかにした¹²⁾。Kimmel らは IgA 腎症以外の ICGN においても HIV に対する免疫複合体が腎組織に沈着することを示している¹³⁾。これらの知見から、ICGN において HIV 自体、および HIV に対する免疫複合体が腎に存在することは明らかであるが、ICGN の発症については HIV 感染が直接関与するわけではなく、他の要因を考える必要がある。

本症例では治療抵抗性のネフローゼ症候群に対して DFPP を行った。一般に HIV 感染者は高免疫グロブリン血症を呈し、高 IgA 血症を認め、IgA 免疫複合体が高値である。本症例においても著しい高 IgA 血症を認め、DFPP による免疫グロブリン、免疫複合体の除去が病勢

の低下に関与した可能性が考えられる。血漿交換は血清 IgA、IgA 免疫複合体、フィブリノーゲン、炎症性メディエーター (サイトカイン、補体など) の除去により急速進行性腎炎症候群を呈する HSPN に対して有効性が報告されている^{14,15)}。再生検において、明らかに IgA deposit の減少や遊走細胞浸潤、メサンギウム増殖の軽減を認めており、HAART 開始前に行われた、DFPP を含めた各種治療の有効性が示唆された。

さらに HAART 開始後よりウイルス量の減少とともに尿蛋白の減少を認めた。このため、HIV 感染に伴う免疫異常が HSPN の治療抵抗性に影響を及ぼしたとともに、HAART が治療効果を高めた可能性が考えられた。HAART は HIVAN の治療の一つとして意義づけられている。HAART による治療効果の機序として HIV の糸球体メサンギウムや内皮細胞への直接浸潤の阻害、ウイルス構成蛋白産生の抑制、サイトカインの放出阻害作用が考えられている^{16,17)}。本症例も HAART により HIV 感染に伴う免疫異常が是正され、また、腎局所における HIV の減少自体が腎炎の修復に作用したと推測される。

糸球体障害に関与するサイトカインの産生は 2 つの異なる helper T 細胞 (Th1 と Th2) により調整を受け、T 細胞の量的・質的バランスの変化は腎炎の進展にかかわってくるものと考えられる。一般に HIV 感染者の T 細胞は Th1 型優位であるが、HIV 感染の進行とともに Th2 型優位となるといわれている¹⁸⁾。本症例ではネフローゼ症候群を呈した時期に著しい T 細胞数の減少を認め、量的異常とともに、このような Th1、Th2 バランスの異常が治療抵抗性に関与した可能性が考えられる。

HIV 感染に伴う免疫異常には T 細胞異常のほかに、B 細胞も mitogen、抗原に対する反応性低下などの機能低下が認められる¹⁹⁾。また、HIV 感染者に発症した急性糸球体腎炎において、腎炎の遷延に関して、糸球体上皮細胞における macromolecule の処理能低下を推察している症例報告がある²⁰⁾。HIV 感染者に発症した糸球体腎炎では、HIV 感染自体が糸球体上皮細胞機能にも影響を及ぼしている可能性も考えられる。さらに、単球、リンパ球による TGF- β 、TNF- α 、IL-6 などのサイトカインの産生亢進は HIVAN の発症機序の一つとして想定されている⁴⁾が、本症例においても尿中 IL-6 は著しい高値であり、HIV 感染に伴うサイトカインの dysregulation が腎炎の遷延に関与している可能性が考えられる。

本症例は経過中に腎機能低下を認めたが、最終的に正常に回復した。本症例の半月体形成率は 2 回の生検とも

30%以下であり、組織学的障害度は国際小児腎臓病研究班 (ISKDC) による分類の grade IIIb に相当した。腎機能低下の要因として、半月体形成率、糸球体硬化率、間質障害度が高くないことから、組織障害の急激な進行によるものではなく、主に ACE 阻害薬、ARB 投与による腎血行動態の変化が経過中の腎機能の変動に影響したものと考えられる。

結 語

HIV 感染者に発症し、ネフローゼ症候群を呈した HSPN の 1 例を報告した。ステロイド療法、レニン-アンギオテンシン系の抑制、DFPP、HAART などの集学的治療により尿蛋白の減少を認め、腎機能は保持された。ネフローゼの難治化に関して HIV 感染に伴う免疫異常の関与が考えられた。

なお、本論文の要旨は第 31 回日本腎臓学会東部学術大会 (2001 年山梨) にて発表した。

文 献

1. Arthur H, Cohen AH, Nast CC. Renal injury caused by human immunodeficiency virus infection. In: Heptinstall's pathology of the kidney. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1998: 786-810.
2. Katz A, Bargman JM, Miller DC, Guo JW, Ghali VS, Schoeneman MJ. IgA nephritis in HIV-positive patients: a new HIV associated nephropathy? Clin Nephrol 1992; 38: 61-8.
3. Hall TN, Brennan B, Leahy MF, Woodroffe AJ. Henoch-Schönlein purpura associated with human immunodeficiency virus infection. Nephrol Dial Transplant 1998; 13: 988-90.
4. Klotman PE. HIV-associated nephropathy. Kidney Int 1999; 56: 1161-76.
5. Casanova S, Mazzucco G, Barbiano di Belgiojoso G, Mota M, Boldorini R, Genderini A, Monga G. Pattern of glomerular involvement in human immunodeficiency virus-infected patients: An Italian study. Am J Kidney Dis 1995; 26: 446-53.
6. Nochy D, Glotz D, Dosquet P, Pruna A, Guettier C, Weiss L, Hinglais N, Idatte JM, Mery JP, Kazatchkine M, Druet P, Bariety J. Renal disease associated with HIV infection: a multicentric study of 60 patients from Paris hospitals. Nephrol Dial Transplant 1993; 8: 11-9.
7. Praditpornsilpa K, Napathorn S, Yenrudi S, Wankrairo P, Tungsaga K, Sitprija V. Renal pathology and HIV infection in Thailand. Am J Kidney Dis 1999; 33: 282-86.
8. Gorriz JL, Rovira E, Sancho A, Ferrer R, Paricio A, Pallardo LM. IgA nephropathy associated with human immunodeficiency virus infection: antiproteinuric effect of captopril. Nephrol Dial Transplant 1997; 12: 2796-7.
9. Jindal KK, Trillo A, Bishop G, Hirsch D, Cohen A. Crescentic IgA nephropathy as a manifestation of human immunodeficiency virus infection. Am J Nephrol 1991; 11: 147-50.
10. Hsieh WS, Szukala S, Howell DN, Conlon PJ. Crescentic IgA nephropathy and acute renal failure in an HIV-positive patient with enteric salmonella infection. Nephrol Dial Transplant 1996; 11: 2320-3.
11. Kimmel PL, Ferreira-Centeno A, Farkas-Szallasi T, Abraham AA, Garrett CT. Viral DNA in microdissected renal biopsy tissue from HIV infected patients with nephrotic syndrome. Kidney Int 1993; 43: 1347-52.
12. Kimmel PL, Phillips TM, Ferreira-Centeno A, Farkas-Szallasi T, Abraham AA, Garrett CT. Brief report: idiopathic IgA nephropathy in patients with human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 1992; 10: 702-6.
13. Kimmel PL, Phillips TM, Ferreira-Centeno A, Farkas-Szallasi T, Abraham AA, Garrett CT. HIV-associated immune-mediated renal disease. Kidney Int 1993; 44: 1327-40.
14. Hattori M, Ito K, Konomoto T, Kawaguchi H, Yoshioka T, Khono M. Plasmapheresis as the sole therapy for rapidly progressive Henoch-Schönlein purpura nephritis in children. Am J Kidney Dis 1999; 33: 427-33.
15. Coppo R, Basolo B, Roccatello D, Piccoli G. Plasma exchange in primary IgA nephropathy and Henoch-Schönlein. Plasma Ther & Transfus Technol 1985; 6: 705-23.
16. Cohen AH, Cohen GM. HIV-associated nephropathy. Nephron 1999; 83: 111-6.
17. Winston JA, Burns GC, Klotman PE. Treatment of HIV-associated nephropathy. Semin Nephrol 2000; 20: 293-8.
18. 田中勇悦. HIV 感染における Th1/Th2 バランス. 臨床免疫 1999; 31: 299-303.
19. Edelman AS, Zolla-Pazner S. AIDS: a syndrome of immune dysregulation dysfunction and deficiency. FASEB J 1989; 3: 22-30.
20. Korbet SM, Schwartz MM. Human immunodeficiency virus infection and nephrotic syndrome. Am J Kidney Dis 1992; 20: 97-103.