

HIV 関連腎症によりネフローゼ症候群と急速な腎機能低下をきたした 1 例

木村友則*¹ 安田圭子*² 小尾佳嗣*¹ 佐藤壽浩*²
難波倫子*¹ 佐々木公一*² 村本記子*³ 和田 晃*³
栗木宏美*¹ 猪阪善隆*¹ 林 晃正*^{2,4}

A case of HIV-associated nephropathy accompanied by nephrotic syndrome
and acute worsening of kidney function

Tomonori KIMURA *¹, Keiko YASUDA *², Yoshitsugu OBI*¹, Toshihiro SATOH*², Tomoko NAMBA *¹,
Koichi SASAKI *², Noriko MURAMOTO *³ Akira WADA *³, Hiromi RAKUGI*¹, Yoshitaka ISAKA *¹,
and Terumasa HAYASHI *^{2,4}

*¹Department of Geriatric Medicine and Nephrology, Osaka University Graduate School of Medicine,

*²Department of Nephrology, Rinku General Medical Center,

*³Department of Internal Medicine, National Hospital Organization, Osaka National Hospital,

*⁴Department of Kidney Disease and Hypertension, Osaka General Medical Center, Osaka, Japan

要 旨

症例は 36 歳，黒人男性。生来健康であったが，ネフローゼ症候群を伴う急性腎障害にて来院。血清 Cre 8.0 mg/dL，Alb 0.4 g/dL であり，超音波検査にて高輝度の腫大腎を認めた。血清 HIV 抗体陽性であり，腎生検にて間質性腎炎を伴う虚脱性巣状分節性糸球体硬化症を認め，HIV 関連腎症 (HIV associated nephropathy : HIVAN) と診断した。本邦における HIVAN の報告はほとんどなく，経験症例も少ないと考えられるが，国際的には HIVAN から末期腎不全になる症例の報告は比較的多く，今後，本邦においても透析での管理が重要になってくると考えられる。また，HIVAN によって急速に進行する腎不全の病態，特徴的な組織学的所見，および HIV 感染に伴う足突起細胞の形質転換は非常に興味深く，本症例は貴重な症例と考えたので文献的考察を加えて報告する。

A previously healthy black man presented with acute kidney injury with nephrotic syndrome. His serum creatinine and albumin concentrations were 8.0 mg/dL and 0.4 g/dL, respectively. Renal ultrasound demonstrated an enlarged kidney with an extremely high echogenic cortex. Human immunodeficiency virus (HIV) was serologically positive, and kidney biopsy revealed a collapsing variant of focal segmental glomerulosclerosis with interstitial nephritis. He was diagnosed as having HIV-associated nephropathy (HIVAN). Although there have been only a few cases with characteristic HIVAN features in Japan, the number of patients with HIVAN who need dialysis treatment is relatively high globally, and is expected to increase even in Japan. The rapid clinical course of HIVAN, along with its characteristic histology and the direct pathogenesis of HIV on podocytes, is noteworthy. We described this case with reference to some recent findings.

Jpn J Nephrol 2012 ; 54 : 94-98.

Key words : HIV-associated nephropathy, nephrotic syndrome, acute kidney injury, HIV, interstitial nephritis, collapsing variant of focal segmental glomerulosclerosis

はじめに

高度なネフローゼ症候群と急性腎障害を呈し、腎組織にて間質性腎炎を伴う虚脱性巣状分節性糸球体硬化症を呈した HIV 関連腎症 (HIV-associated nephropathy : HIVAN) の 1 症例を経験した。本邦における HIVAN の報告はほとんどなく、経験症例も少ないと考えられるが、国際的には HIVAN から末期腎障害に至る症例の報告は比較的多く、今後、本邦においても透析での管理が重要になってくると考えられる。また、HIVAN によって急速に進行する腎不全の病態や、特徴的な組織学的所見と HIV 感染に伴う足突起細胞の形質転換は非常に興味深く、本症例は貴重な症例と考えたので文献的考察を加えて報告する。

症 例

患 者：37 歳，黒人男性 (アフリカ東部出身)

主 訴：下腿浮腫，倦怠感

家族歴：腎疾患を含め特記事項なし

既往歴：マラリア (数回)。最終感染は 2006 年 12 月

現病歴：生来健康で 2006 年 10 月から仕事の関係で来日していた。2007 年 4 月頃から下腿浮腫を自覚し、中旬から微熱が続くようになった。5 月 7 日初診外来受診した。下腿浮腫著明であり、採血にて BUN 58.1 mg/dL, Cre 8.0 mg/dL, Alb 0.4 g/dL と高度な腎機能障害，ネフローゼ症候群が疑われたため当科紹介され，精査加療目的で緊急入院となった。

身体所見：身長 168 cm，体重 72.9 kg，脈拍 85/分，血圧 130/67 mmHg，体温 36.8°C，眼瞼結膜に貧血を認めた。リンパ節腫脹なし。心雑音・肺雑音聴取せず。肝脾腫なし。浮腫は軽度で下肢に局限していた。

検査所見：腎機能障害は高度で，尿潜血は 3+，また，尿蛋白 11.6 g/day，高脂血症とネフローゼ症候群による所見を認めた (Table)。また貧血，炎症反応の上昇，軽度電解質異常も認めた。超音波検査にて腎臓は腫大と皮質輝度の上昇を認めた (右腎 11.3×5.6 cm，左腎 11.6×6.0 cm, Fig. 1)。

入院後経過：高度の尿蛋白と低アルブミン血症があり，ネフローゼ症候群と診断した。また，生来健康であったことから急性腎障害の経過をたどっていると考えられた。黒人に HIVAN が多いことから，血中 HIV 抗体を測定したところ陽性であった。その後の Western Blotting で HIV-1 型に特異的な蛋白をすべて検出し，RNA 量も 26,000/mL と高値であった。血圧が正常であること，Alb 0.4 g/dL とき

Table. Laboratory findings

Peripheral blood		Urinalysis	
RBC	309 × 10 ⁴ /μL	Protein	11.6 g/day
Hb	8.6 g/dL	Occult blood	(3+)
Plt	15 × 10 ⁴ /μL	Cast	
WBC	5,480/μL	Hyaline	(3+)
Neut	3,560/μL	Granular	(+)
Lymph	1,860/μL	Wax	(+)
Mono	50/μL	Immunochemistry	
Blood chemistry		IgG	1,751 mg/dL
BUN	58.1 mg/dL	IgA	181 mg/dL
Cre	8.0 mg/dL	IgM	292 mg/dL
UA	7.9 mg/dL	IgE	52.2 mg/dL
TP	4.9 g/dL	MPO-ANCA	10 EU
Alb	0.4 g/dL	PR3-ANCA	10 EU
Na	137 mEq/L	ANA	<40
K	5.4 mEq/L	C3	100 mg/dL
Cl	111 mEq/L	C4	26 mg/dL
HCO ₃ ⁻	18.4 mEq/L	CH50	39.0 U
Ca	7.5 mg/dL	Lymphocyte fraction	
iP	5.9 mg/dL	CD4 ⁺ lymph	160/μL
T-Cho	341 mg/dL	CD8 ⁺ lymph	1,187/μL
TG	329 mg/dL	B lymph	106/μL
AST	22 IU/L	HIV infection profile	
ALT	9 IU/L	HIV Ab	(+)
LDH	323 IU/L	HIV-RNA	26,000 copies/mL
ALP	241 IU/L		
CRP	4.6 mg/dL		



Fig. 1. Ultrasound detected an enlarged kidney with a highly echogenic cortex (left kidney, 11.6×6.0 cm)

わめて低値なわりに浮腫が軽度であることなどは，HIVAN を示唆する所見であった。これまでに内服加療歴がないことから，薬剤関連腎症は否定的と考えた。また，

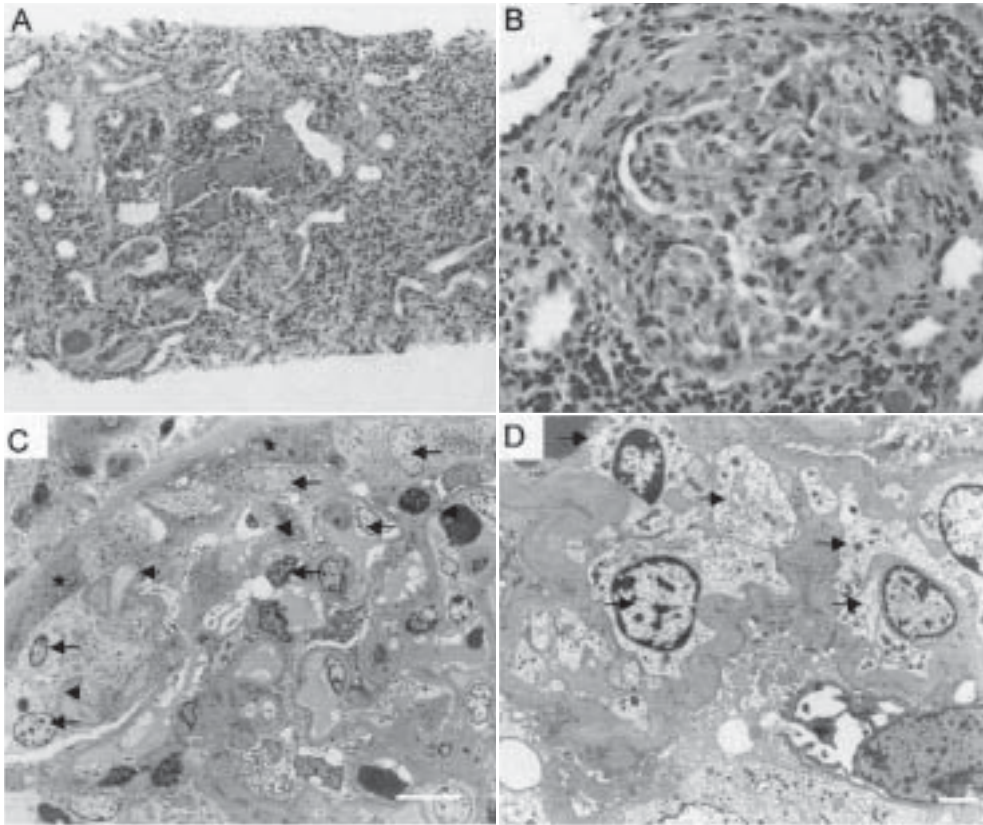


Fig. 2. Histology of kidney biopsy specimens

- A : Tubular lumina are dilated and contain precipitates. The interstitium is edematous, with massive infiltration of leukocytes. (PAS stain, original magnification $\times 100$).
- B : A glomerulus with epithelial cells is diffusely hyperplastic. The tufts are solidified because of capillary wall collapse. (PAS stain, original magnification $\times 400$).
- C : The collapsed glomerular capillaries show wrinkling of the glomerular basement membrane (arrow heads) and are surrounded by hyperplastic visceral epithelial cells (arrows) in continuity with adjacent parietal epithelial cells (asterisks, electron micrograph, bar $10 \mu\text{m}$).
- D : Podocytes (arrows) are hypertrophic with intracytoplasmic droplets and effacement of foot processes. (electron micrograph, bar $2 \mu\text{m}$).

急な発症、病態の進行などから急速進行性糸球体腎炎症候群の可能性も否定できなかったため、血清学および画像上の検索を行ったが特異的な所見は得られなかった。

診断確定および治療方針決定のために腎生検が必要と考えられたが、腎機能高度低下と貧血・微熱を認めたため、状態を整えてからの予定とした。アルブミン製剤と利尿薬を開始した。第3病日に右内頸静脈にブラッドアクセスカテーテルを挿入し、血液透析を開始した。初回透析時にMAP輸血を行った。期間中、発熱の増悪はなかった。第4病日に腎生検を施行した (Fig. 2)。

腎生検所見：組織には21個の糸球体が含まれており2個が完全硬化していた。残りの19個は種々の程度の係蹄の虚脱と上皮細胞の過形成を呈していた。上皮細胞の増生

は著明で、ボウマン嚢腔内が上皮細胞で充満している糸球体も認められた。間質にはリンパ球を主とする著明な炎症細胞浸潤を認めた。好酸性物質を含んで、微小嚢胞状に拡張した尿細管も認めた。小血管には著変は認めなかった。蛍光抗体法ではIgMとC3の顆粒状の沈着を認めた。電子顕微鏡では糸球体基底膜の蛇行と肥大した足突起細胞の増生、足突起の癒合を認めた。

組織診断としては虚脱性の巣状分節性糸球体硬化症および間質性腎炎であり、HIVANに合致する所見であった。

その後の経過：細胞の増殖・浸潤が著明で、経過が急速であったことを考慮すると、治療次第である程度の腎機能の回復が見込まれるのではないかと考えられた。しかし、CD4細胞数は $160/\mu\text{L}$ と低値で易感染状態であり、感染症

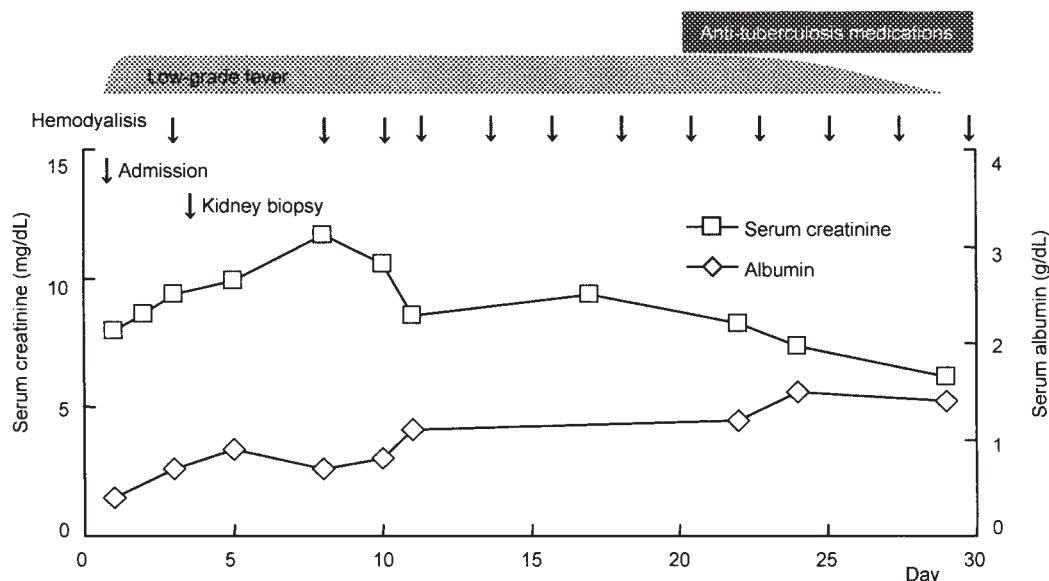


Fig. 3. Clinical course

スクリーニングをしたところ喀痰の PCR で結核菌が検出された。そのため、まずは結核に対する 3 剤併用療法を行った後に highly active antiretroviral therapy (HAART) を検討することとなった。ネフローゼ症候群に伴う浮腫および高脂血症に対しては経口の利尿薬とスタチン製剤を使用した。上気道以外の明らかな感染源はなく、また、3 剤併用療法後に解熱したため、発熱の原因は結核菌感染と考えられた (Fig. 3)。腎機能は回復しなかったため血液透析を続けていたが、患者の希望により帰国して治療継続となった。

考 察

腎病変は HIV 感染患者で比較的良好に遭遇する合併症であり、HIV 感染患者における腎障害の病変は各種多様な病変を示す¹⁾。そのなかでも狭義の HIVAN といわれる虚脱性の巣状分節性糸球体硬化症は、細胞への HIV 感染が病態に直接関与する。虚脱性巣状分節性糸球体硬化症は HIVAN の典型的タイプとされてきた。近年、HIV 患者の生命予後は HAART の導入後に改善しており、また、この治療は HIVAN の発症ならびに進展を抑制してきた。しかし、未治療では本症例のように急速な病態をたどる。

HIVAN の臨床経過の特徴としては、まず何よりも黒人に多いことがあげられる。また、高度な蛋白尿のわりに浮腫、高血圧が軽度であり、腎超音波画像には腫大した腎臓と皮質エコー輝度の高度な上昇がみられる²⁾。非常に急速に腎障害は進展し、治療しなければ早期に末期腎不全に至

る³⁾。本症例は未治療の HIVAN として典型的な経過をたどった。

HIV 感染に伴う虚脱性の巣状分節性糸球体硬化症の病態は非常に興味深い¹⁾。ボウマン嚢腔内は増殖した上皮細胞で充満しており顕著な管外増殖性変化を呈しているが、この増殖した細胞の由来は足突起細胞 (visceral epithelial cell) とする説と、ボウマン嚢壁上皮細胞 (parietal epithelial cell) とする説がある¹⁾。

管外増殖性変化は半月体

様にも見えるが、半月体の定義は parietal epithelial cell の増殖であり、これは HIVAN の病変に合致しない可能性もある。足突起細胞は最終分化細胞であり、通常は増殖することができない⁴⁾。しかし、HIV が足突起細胞に感染すると、足突起細胞は増殖能を持つようになり、糸球体の病変につながると考えられている。実際に HIVAN の症例での増殖した上皮細胞において、足突起細胞における分化マーカーである WT-1 の低下、増殖マーカー Ki-67 の発現が確認されている⁵⁾。また、足突起細胞で HIV の遺伝子産物を発現するトランスジェニックマウスは、足突起細胞の障害と糸球体硬化という、HIVAN によく似た病変を呈することがわかっており、この足突起細胞の変化が虚脱性糸球体病変につながると考えられている^{6,7)}。しかし、別の検討では、HIVAN の増殖した上皮細胞はボウマン嚢壁上皮細胞のマーカーを発現しているとされており⁸⁾、今後の研究の発展が期待される。

HIVAN の治療法として確立されたものはない。HAART で腎機能が回復し、透析を離脱した 2 例が報告されているが、進行した腎症に対する効果は乏しいという報告もある^{3,9~11)}。本症例は免疫不全状態にあり、原疾患である HIV 感染症に対する治療という意味でも HAART の適応があると考えられた。残念ながら、本例では結核菌感染のため直ちに治療できなかったが、コントロール後に使用する予定であった。帰国後の経過については報告がないため不明である。その他、アンジオテンシン変換酵素阻害薬やアンジオテンシン II 受容体拮抗薬の長期的な有用性も報告されて

いる¹²⁾。また、ステロイドやシクロスポリン、他の免疫抑制薬も試されているが、まだ一定の結論には至っておらず、感染症のリスクもあるため、その使用には注意が必要である。

本邦において HIVAN の報告例はきわめて少なく、また、虚脱性巣状分節性糸球体硬化症の例はほとんどない。しかし、HAART の治療により HIV 患者の予後は劇的に改善しており、今後は HIV 陽性の末期腎不全患者が増加すると予測されている¹³⁾。本邦でも HIV 感染患者における慢性腎臓病の有病率が報告されており¹⁴⁾、今後、末期腎不全患者の HIV 陽性率が増加してくることも予想される。

なお、HIV 陽性患者の透析に関しては、通常の透析と同じく標準予防策 (standard precautions) に則って行う。本邦でも今後増加するであろう HIV 陽性の維持透析患者の管理法としてガイドラインが作成されており、われわれも当時のガイドラインを参考に透析療法を行った¹⁵⁾。HIV 汚染血による曝露事故は、針刺しの場合でも感染リスクは低く、また曝露後予防により感染をほぼ確実に阻止できる。それゆえ、B・C 型肝炎ウイルスと比較しても決して危険とは言えず、われわれは B・C 型肝炎感染患者と同様の透析操作を行った。過剰な防御は患者に心理的負担をかけることもあり、控えるように心がけた。

結 語

ネフローゼ症候群と急性腎障害を呈した狭義の HIVAN の 1 症例を経験した。慢性腎臓病患者においても HIV 感染陽性患者は少なからず存在することから、ネフローゼ症候群と急性腎障害を呈する患者では HIVAN を念頭に入れて診療にあたる必要があると考えられた。

謝 辞

本症例の診療につきまして、独立行政法人国立病院機構大阪医療センター免疫感染科の矢嶋敬史郎先生、富成伸次郎先生、上平朝子先生、ならびに、りんくう総合医療センター市立泉佐野病院および独立行政法人国立病院機構大阪医療センターのスタッフの皆様にお世話になりましたことを、この場を借りて感謝申し上げます。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

- Wyatt CM, Klotman PE, D'Agati VD. HIV-associated nephropathy: clinical presentation, pathology, and epidemiology in the era of antiretroviral therapy. *Semin Nephrol* 2008; 28: 513-522.

- Tan SY, O'Donnell PJ. Images in clinical medicine. HIV-associated nephropathy. *N Engl J Med* 1997; 337: 754.
- Szczzech LA, Gupta SK, Habash R, Guasch A, Kalayjian R, Appel R, Fields TA, Svetkey LP, Flanagan KH, Klotman PE, Winston JA. The clinical epidemiology and course of the spectrum of renal diseases associated with HIV infection. *Kidney Int* 2004; 66: 1145-1152.
- Nagata M, Nakayama K, Terada Y, Hoshi S, Watanabe T. Cell cycle regulation and differentiation in the human podocyte lineage. *Am J Pathol* 1998; 153: 1511-1520.
- Barisoni L, Kriz W, Mundel P, D'Agati V. The dysregulated podocyte phenotype: a novel concept in the pathogenesis of collapsing idiopathic focal segmental glomerulosclerosis and HIV-associated nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 51-61.
- Zhong J, Zuo Y, Ma J, Fogo AB, Jolicoeur P, Ichikawa I, Matsusaka T. Expression of HIV-1 genes in podocytes alone can lead to the full spectrum of HIV-1-associated nephropathy. *Kidney Int* 2005; 68: 1048-1060.
- Zuo Y, Matsusaka T, Zhong J, Ma J, Ma LJ, Hanna Z, Jolicoeur P, Fogo AB, Ichikawa I. HIV-1 genes vpr and nef synergistically damage podocytes, leading to glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2832-2843.
- Dijkman HB, Weening JJ, Smeets B, Verrijp KC, van Kuppevelt TH, Assmann KK, Steenberg EJ, Wetzels JF. Proliferating cells in HIV and pamidronate-associated collapsing focal segmental glomerulosclerosis are parietal epithelial cells. *Kidney Int* 2006; 70: 338-344.
- 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.
- Winston JA, Bruggeman LA, Ross MD, Jacobson J, Ross L, D'Agati VD, Klotman PE, Klotman ME. Nephropathy and establishment of a renal reservoir of HIV type 1 during primary infection. *N Engl J Med* 2001; 344: 1979-1984.
- Rao TK. Clinical features of human immunodeficiency virus associated nephropathy. *Kidney Int* 1991; 35(Suppl): S13-18.
- Burns GC, Paul SK, Toth IR, Sivak SL. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in HIV-associated nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 1140-1146.
- Trullas JC, Mocroft A, Cofan F, Tourret J, Moreno A, Bagnis CI, Fux CA, Katlama C, Reiss P, Lundgren J, Gatell JM, Kirk O, Miro JM. Dialysis and renal transplantation in HIV-infected patients: a European survey. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; 55: 582-589.
- 中村裕也. 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. *日腎会誌* 2008; 50: 499-505.
- 日本透析医会・日本透析医学会, 感染患者透析医療ガイドライン策定グループ H. HIV 感染患者透析医療ガイドライン. 2010. (http://www.touseki-ikai.or.jp/him/07_manual/doc/20101108_hiv_guideline.pdf)