

HIV 関連腎症にて血液透析導入となった 1 例

佐々木絵美 柴田真希 加藤麻美 濱野直人
勝木 俊 勝馬 愛 多田真奈美 日ノ下文彦

A case of serious HIV-associated nephropathy resulting in the introduction of hemodialysis

Emi SASAKI, Maki SHIBATA, Asami KATO, Naoto HAMANO, Takashi KATSUKI, Ai KATSUMA,
Manami TADA, and Fumihiko HINOSHITA

Department of Nephrology, National Center for Global Health and Medicine, Tokyo, Japan

要 旨

症例は 46 歳の黒人男性。生来健康であったが、発熱、食不振、嘔気が持続するため他院を受診した。腎機能障害(Cr 4.77 mg/dL)、肝機能障害、高 LDH 血症、腹部 CT で肝脾腫、腎腫大、腹腔内リンパ節腫大を認めた。また、感染症検査で HIV 陽性であった。入院後、無尿、BUN 74.9 mg/dL、Cr 11.78 mg/dL、K 5.6 mEq/L にて血液透析を開始した。その後も無尿が持続したため腎生検を施行したところ、HIV 関連腎症(HIV-associated nephropathy : HIVAN)の診断となり、抗レトロウイルス療法を開始した。その後一時的に利尿がつき若干の改善をみた。透析離脱には至らず維持透析へと移行した。一般に、HIVAN は難治性で腎予後不良といわれ、HIV 感染の黒人に多いことが知られている。本症例は黒人であったものの、HIVAN により急激な経過で血液透析導入に至った経験は本邦においてはきわめて重要であり、文献的考察を交えて報告する。

A previously healthy 46-year-old black man visited the other hospital because of fever, appetite loss and nausea. Renal dysfunction, liver injury, and a highly markedly elevated LDH level were found. Abdominal CT demonstrated enlarged liver, spleen, kidney and lymph nodes. Human immunodeficiency virus (HIV) was serologically positive. His serum BUN, creatinine and potassium were 74.9 mg/dL, 11.78 mg/dL, and 5.6 mEq/L, respectively. After admission, anuria persisted and the progression of renal failure continued despite various treatment methods, necessitating the introduction of maintenance hemodialysis (HD).

A kidney biopsy was performed to confirm classical HIV-associated nephropathy (HIVAN). Antiretroviral therapy (ART) was started. Although urine was transiently excreted, HD could not be discontinued.

It has been reported that HIVAN is too difficult to treat and that kidney dysfunction seldom recovers. HIVAN is well-known to occur frequently in black HIV-infected patients. However, in Japan, there have been only a few reports describing patients with serious HIVAN and renal failure necessitating HD. We present here a very rare case with HIVAN, with reference to some recent findings.

Jpn J Nephrol 2013 ; 55 : 1335-1339.

Key words : HIV-associated nephropathy, acute kidney injury, HIV, hemodialysis

はじめに

わが国では、先進国のなかでは珍しく HIV 感染が増加し

続けている。また、わが国では HIV 陽性者の腎障害の報告は稀であり、末期腎不全に至った症例も少ない¹⁾。最近われわれは、高度な急性腎障害を呈し、腎組織にて虚脱性の

巣状分節性糸球体硬化症および間質性腎炎の組織像を呈した HIV 関連腎症 (HIV-associated nephropathy : HIVAN) の 1 症例を経験した。欧米やアフリカ諸国などでは HIVAN から末期腎障害に至る症例は数多く報告されているものの、本邦では HIVAN の経験は少なく、血液透析に至った症例は稀である。しかし今後、本邦においても HIVAN や他の腎疾患を合併した HIV 陽性患者の透析が増加するものと予想されており²⁾、透析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は非常に興味深く、本症例は貴重な症例と考えられたので文献的考察を加えて報告する。

症 例

患 者：41 歳，黒人男性(ガーナ出身)

主 訴：発熱，食思不振，嘔気

家族歴：腎疾患を含め特記事項なし

既往歴：なし

現病歴：生来健康で 2000 年頃から来日していた。2011 年 7 月頃から発熱，食思不振，嘔気が出現し持続するため，8 月に近医を受診した。採血にて腎機能障害(Cr 4.77 mg/dL)，肝機能障害，高 LDH 血症，CT にて肝脾腫，腎腫大，腹腔内リンパ節腫大を認めた。骨髓穿刺で有意な所見はなかったが，sIL-2R，フェリチンが高値であったためリンパ腫が疑われたうえ，HIV 検査も陽性であったため，精査加療目的に当院入院となった。

身体所見：身長 177 cm，体重 93.4 kg，脈拍 99/min，血圧 129/88 mmHg，体温 39.1°C，SpO₂ 94 % (O₂ 2 L/min)，腋窩リンパ節腫脹あり。心雑音・肺雑音聴取せず。肝脾腫あり。下腿浮腫は認めなかった。

検査所見：腎機能障害は高度で，尿潜血 3+，尿蛋白 2.3 g/day であった。また炎症反応上昇，電解質異常も認めた (Table)。超音波検査にて腎臓の腫大(左腎 12×8 cm 径，右腎 13×6 cm 径)と皮質輝度の上昇を認めた (Fig. 1)。

入院後経過：入院前日までは 1,500 mL/日程度の尿排出があったものの，入院後より突然無尿となり同日血液透析を緊急導入した。ネフローゼ症候群のわりに T-cho が低いのは，1 カ月にわたりほとんど食事摂取ができていなかったことによる低栄養と肝障害による産生障害のためと考えられた。低ナトリウム血症に関しては，ネフローゼ症候群で腎血流が低下したことによって ADH 分泌が亢進したことが原因である可能性が示唆された。また，前医では補液に対して尿量が得られており，かつ極端な溢水もなかった

Table. Laboratory findings

Blood count		Immunity	
WBC	5,150/ μ L	IgG	2,322 mg/dL
RBC	3.8×10^4 / μ L	IgA	288 mg/dL
Hb	10.9 g/dL	IgM	219 mg/dL
Ht	32.8 %	Ferritin	2,816 IU/mL
Plt	12.9×10^4 / μ L	C3	81 mg/dL
		C1q	$\leq 1.5 \mu$ g/m
Biochemistry		ANA	(-)
Alb	1.3 g/dL	p-ANCA	<1.3 U/mL
T-Bil	0.4 mg/dL	c-ANCA	3.4 U/mL
AST	254 IU/L	sIL-2R	4,130 U/mL
ALT	121 IU/L		
LDH	1,571 IU/L	Infection	
ALP	297 IU/L	HBs	(-)
γ -GTP	146 IU/L	HCV	(-)
BUN	118 mg/dL	HIV	(+)
Cr	14.1 mg/dL	WAR	(-)
UA	2.9 mg/dL	TPHA	(-)
Na	120 mEq/L	CD4	275/ μ L
K	5.2 mEq/L	CD8	4,023/ μ L
Cl	91 mEq/L	HIV-RNA	2.0×10^6 copies/mL
Ca	7.4 mg/dL		
P	5.9 mg/dL	Urine	
HCO ₃ ⁻	20.2 mEq/L	protein	2.3 g/day
TG	348 mg/dL	occult blood	3+
T-cho	227 mg/dL	RBC	10~19/HPF
CRP	11.9 mg/dL	Cast	waxy casts WBC casts

ため利尿薬投与は行われていなかった。急性腎不全の原因として，膜性増殖性糸球体腎炎，Castleman 病による腫瘍浸潤，HIVAN が考えられた。その後も腎機能改善がみられなかったため，第 6 病日に腎生検を施行したところ，虚脱性の巣状分節性糸球体硬化症および間質性腎炎の組織像を認め HIVAN と診断した (Fig. 2)。その他，結核などの重篤な感染症もなかったため，同日よりラミブジン (3TC) 25 mg/day + ホスアンプレナビル (FPV) 2,800 mg/day + ラルテグラビル (RAL) 800 mg/day の 3 剤で抗レトロウイルス療法 (ART) を開始した。HIVAN に対するステロイド治療は確立されたものではなく⁸⁾，かつ本症例の場合はすでに末期腎不全に至っており，病理組織像からもステロイド投与による腎機能改善は期待できないと判断したため行わなかった。また，発熱，多発リンパ節腫脹があり，このとき，HIV-RNA 量は 2.0×10^6 コピー/mL，CD4 陽性細胞数は 275/ μ L であった。悪性リンパ腫が疑われて右鼠径リンパ節生検を施行したところ，Multicentric Castleman 病と診断され，リツキシマブを計 4 回投与した。その途中に LDH

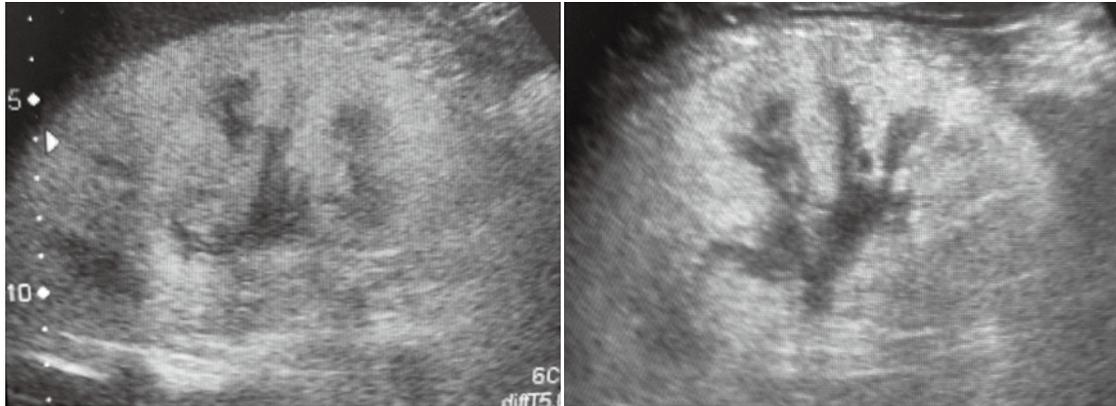


Fig. 1. Ultrasound

Both kidneys are enlarged (Left 12×8 cm, Right 13×6 cm). Brightness of the cortex is high and the renal pelvis is enlarged slightly.

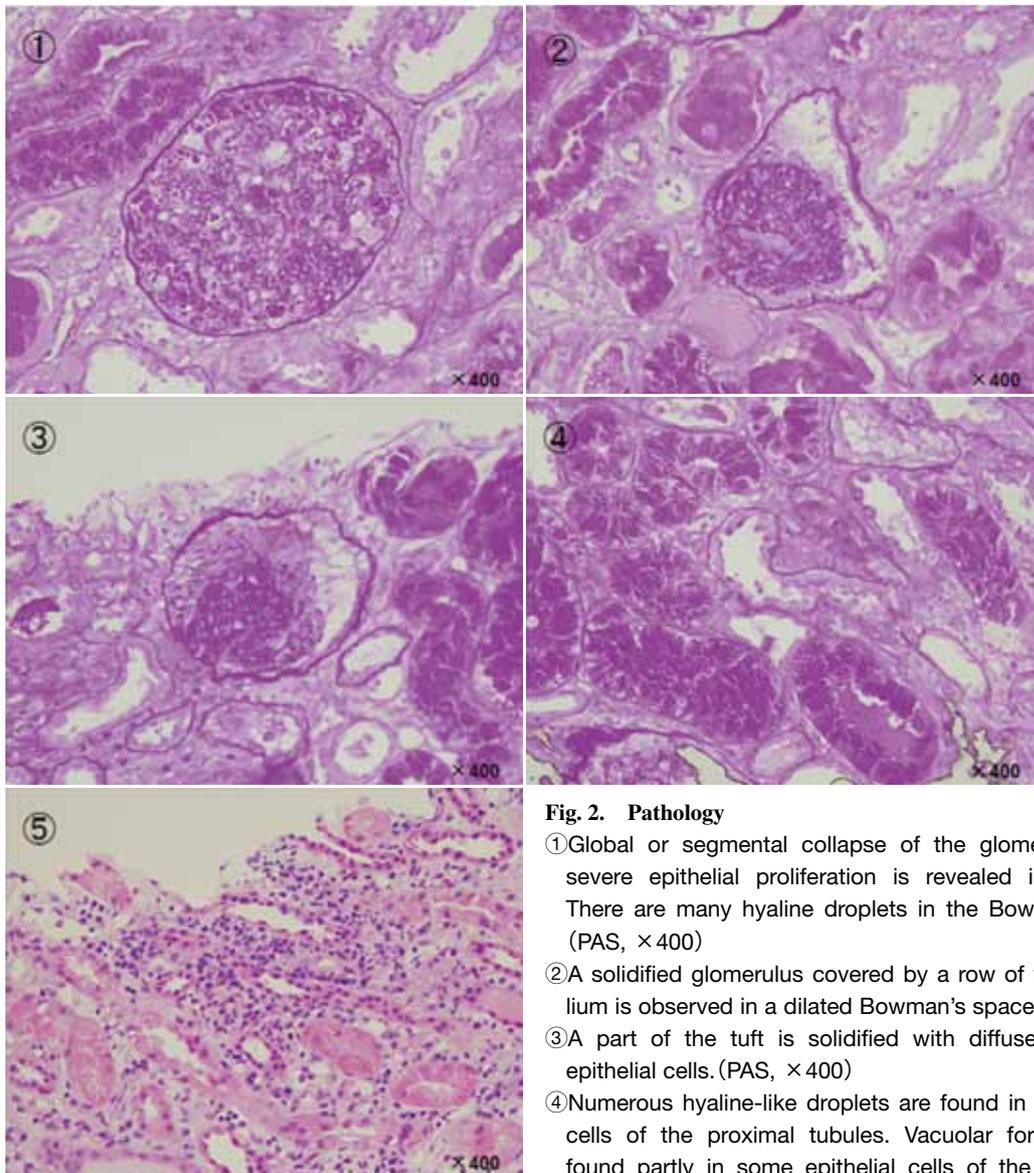


Fig. 2. Pathology

- ① Global or segmental collapse of the glomerular tuft with severe epithelial proliferation is revealed in 7 glomeruli. There are many hyaline droplets in the Bowman's capsule. (PAS, ×400)
- ② A solidified glomerulus covered by a row of visceral epithelium is observed in a dilated Bowman's space. (PAS, ×400)
- ③ A part of the tuft is solidified with diffusely hyperplastic epithelial cells. (PAS, ×400)
- ④ Numerous hyaline-like droplets are found in many epithelial cells of the proximal tubules. Vacuolar formation is also found partly in some epithelial cells of the distal tubules. (PAS, ×400)
- ⑤ Mild interstitial inflammatory infiltration of neutrophils and lymphoplasmic cells is focally observed. (HE, ×400)

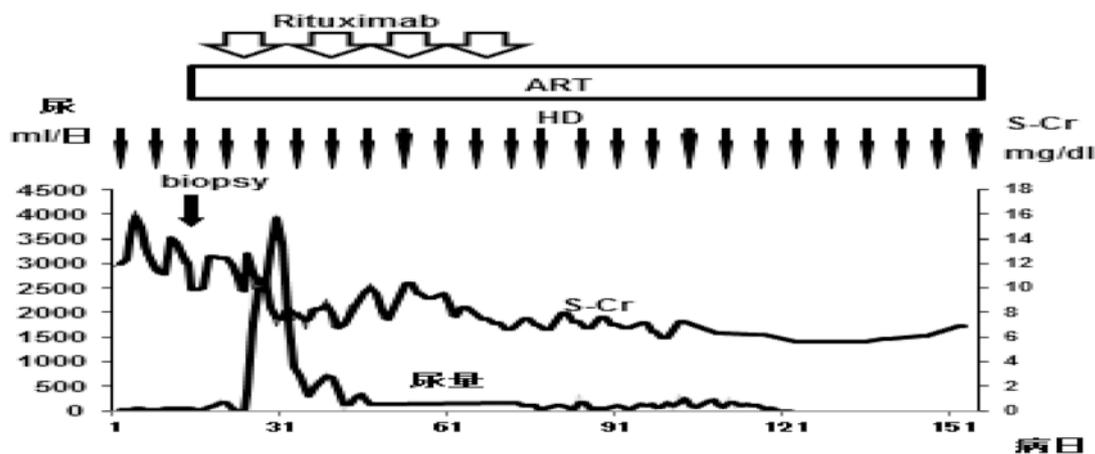


Fig. 3. Clinical course

From the 1st day of hospitalization, HD was started and was continued until his discharge from hospital.

ART (antiretroviral therapy) : Lamivudine (3TC)25 mg/day+Fosamprenavir (FPV)2,800 mg/day+ Raltegravir (RAL)800 mg/day

は正常化し、Castleman 病はある程度コントロールされた。

リツキシマブ投与後(第 24 病日)より突然 750 mL/日程度の尿排出がみられるようになったため、Castleman 病による腎障害の影響も考慮されたが、腎組織上、腫瘍浸潤の所見はなかった。突然の利尿がついた理由として、入院後の安静、食事などによる一時的な影響が考えられた。しかし、一旦利尿がついたものの再び無尿となり、Cr 9 mg/dL 前後で推移し透析離脱は困難となった。その原因として、薬剤によるものを疑ったが、腎毒性のある薬剤使用は第 26 病日の硫酸アミカシン 600 mg 投与の 1 日のみであったため、薬剤の影響により腎機能低下が助長された可能性は低いと考えられた。そのため、シャントを造設して維持透析を継続することとなり、患者の希望により帰国して治療することとなった。

考 察

HIVAN は白人においてはきわめて稀な疾患であり、米国における HIVAN の 95% 以上は黒人であるとされており、このことから、宿主の遺伝的素因が強く関与していると考えられている。近年、細胞内骨格蛋白をコードしている遺伝子である non-muscle myosin II A (MYH-9) の genotype と HIVAN 罹患性との関連が報告された。HIVAN は黒人に多いとされているが、MYH9 の genetic variant の影響が考えられている⁴⁾。HIVAN の根本的な治療法はいまだに確立されていないが、ART 導入が第一選択となっている⁵⁾。実際、本症例もガーナ出身の黒人であった。わが国では

genetic background の違いや ART による治療が行き届いているため、いわゆる HIVAN は少ないものと考えられており、これまでわが国で報告された HIVAN による腎不全症例のほとんどが黒人である。過去に同様の黒人男性の報告⁶⁾があるが、その症例は結核を合併していたため ART を導入できなかった。本症例では HIV 感染症以外に主だった感染症もなく、第 6 病日に ART を開始し、退院時には HIV-RNA 量は 280 コピー/mL にまで減少したものの、腎機能の改善はみられなかった。その理由として、来院時すでに Cr 値がかなり上昇していたうえ、HIV-RNA 量も多く、病勢が強かったことが関係しているかもしれない。一般に腎機能障害が進行した症例では、ステロイドや他の免疫抑制薬による治療は推奨されておらず⁸⁾、本例では入院時すでに Cr 値が 14.1 mg/dL で無尿であったため、ステロイドは投与しなかった。

当センターで過去数年間に腎生検をした日本人 HIV 陽性者 13 症例の病理組織型を検討すると、5 例が IgA 腎症で最も多く、腎硬化症が 2 例、紫斑病性腎炎、古典的な HIV-associated nephropathy、糖尿病性腎症、膜性腎症、間質性腎炎、minor glomerular abnormality がそれぞれ 1 例という結果であった。わが国では一般的に頻度の高い IgA 腎症が最も多く、腎硬化症や糖尿病性腎症なども含め HIV 感染と直接関係のない腎障害が多いものと推定された²⁾。また、当院での HIV 陽性者の透析導入例は 6 例であり、HIVAN 1 例、糖尿病性腎症 1 例、不明(腎生検未施行)4 例であった。

HIV 陽性患者における chronic kidney disease (CKD) は決

して珍しいものではなく、腎機能障害のリスクは時間の経過とともに高まるとされている。HIV 感染以前に加齢や慢性糸球体腎炎、糖尿病性腎症、腎機能障害の家族歴など、リスクファクターをすでに有している場合もある。また、HIV 感染後は、HIV-RNA 量の増加、CD4 陽性細胞数の減少、HIVAN、ART に伴う薬剤性腎障害などが腎機能障害のリスクを高める。さらに、糖尿病、高血圧、脂質異常症など代謝障害の合併が、リスクを増大させ、CKD を進行させかねない。HIV 感染が増悪すれば、日和見感染の治療や予防に腎毒性のある薬剤も使用される場合が多く、それらの薬剤が腎機能障害を加速させるため、HIV 感染そのものが、実質的に CKD のリスクと言っても過言ではない³⁾。

現在、HIV 陽性 CKD 患者の増加が予測されており、HIV 陽性患者の腎障害は問題となってきたが、今後は ART の薬剤選択、代謝性障害の治療、HIV コントロール、高血圧の管理など、さまざまな面からの集約的アプローチを行う必要があると考えられる。実際には、HIV 感染コントロールが格段に改善された結果、HIV 陽性患者の生命予後も改善しており²⁾、重篤な感染や血液疾患を合併せず元気に通院している患者が多い。したがって、本例のように急速な経過を辿って透析に至る HIVAN 症例はきわめて稀だと思われるが、通常の糖尿病患者や HCV 感染患者のように、10 年、20 年といった長い経過のなかで徐々に腎機能が低下し末期腎不全に至る症例は今後増えていくであろう。

幸い HIV の感染力は HBV よりも弱く、通常の precaution に準じて対応すれば、HIV 陽性患者の透析も決して困難なものではない⁷⁾。現在、一部の HIV 陽性症例において、維持透析の受け入れが問題となっているようだが、大抵の場合、HIV-RNA 量も測定感度以下にコントロールされ安全に血液透析を遂行することは可能である。今後は、多くの医師やコメディカルに HIV 感染の現状と HIV 感染者における CKD についてよく理解してもらい、HBV や HCV 感染者と同様に HIV 感染 CKD 患者を受け入れてもらえる医療環境の整備が重要になってくると思われる。

結 語

HIV 感染未治療のネフローゼ症候群と急速に進行する腎障害を呈する HIVAN で、血液透析に至った 1 例を経験した。本邦では病理組織学的に HIVAN と確定診断した HIV 症例の報告は少なく、短期間で無尿に陥るなど急性の経過を辿った興味深い症例と考えられたため報告した。

謝 辞

本症例の診察につきまして、独立行政法人国立国際医療研究センター血液内科の萩原将太郎先生、三輪哲義先生ならびに杏林大学医学部病理学講座の望月眞先生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

1. 柳澤如樹, 安藤 稔, 菅沼明彦, 今村顕史, 味澤 篤. HIV 感染者における慢性腎臓病の有病率に関する研究. 感染症学誌 2010 ; 84 : 28-32.
2. 日ノ下文彦. わが国の HIV 感染の実態と HIV 感染者の血液透析. 日本透析医学会誌 2011 ; 26(1) : 83-89.
3. Frank Post. Management of renal dysfunction in HIV patients. Global Expert Meeting. Tokyo. July 4, 2009 : 5-7.
4. Kopp JB, Smith MW, Nelson GW, Johnson RC, Freedman BI, Bowden DW, Oleksyk T, McKenzie LM, Kajiyama H, Ahuja TS, Berns JS, Briggs W, Cho ME, Dart RA, Kimmel PL, Korbet SM, Michel DM, Mokrzycki MH, Schelling JR, Simon E, Trachtman H, Vlahov D, Winkle CA. MYH9 is a major effect risk gene for focal segmental glomerulosclerosis. Nat Genet 2008 ; 40 : 1175-1184.
5. 木村 哲. 成人および青少年 HIV-1 感染者における抗レトロウイルス薬の使用に関するガイドライン. TECHNOMICS : 東京, 2012 : 1-181.
6. 木村友則, 安田圭子, 小尾佳嗣, 佐藤壽浩, 難波倫子, 佐々木公一, 村本記子, 和田 晃, 栗木宏美, 猪阪善隆, 林晃正. 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. 日腎会誌 2012 ; 54(2) : 94-98.
7. 秋葉 隆, 杉崎弘章, 隈 博政, 篠田俊雄, 萩原千鶴子, 大濱和也, 松金隆夫, 安藤 稔, 安藤亮一, 日ノ下文彦, 照屋勝治, 水上由美子. HIV 感染患者透析医療ガイドライン. 2010 : 1-43.
8. Pope SD, Johnson MD, May DB. Pharmacotherapy for human immunodeficiency virus-associated nephropathy. Pharmacotherapy 2005 ; 25(12) : 1761-1772.