

この病院の腎臓移植クリニックでは、ヒト免疫不全ウイルス 1 型 (HIV-1) 感染、C 型肝炎ウイルス (HCV) 感染、真性糖尿病、高血圧、および慢性腎臓病を有する 49 歳の白人男性が腎機能低下を主訴に腎臓移植クリニックを受診した。

現在の発表の 27 年前に、患者は献血時に行われたスクリーニング試験で HIV 感染の診断を受けた。彼は別の病院で感染症医師に紹介され、約 3 年後、抗レトロウイルス薬を服用開始した。抗レトロウイルス療法は頻繁に修正されるも、4 年間の治療後に中止されてしまった。その後、CD4+T 細胞数は 1 立方ミリメートルあたり 0 に減少した (正常範囲、350~1460)。次の 9 年間で、複数の抗レトロウイルス療法が処方されました。

現在の発表の 11 年前に、HIV 遺伝子型薬剤耐性試験により、逆転写酵素およびプロテアーゼ遺伝子に複数の変異があることが明らかにされた (表 1)。細胞性指向性試験は、ウイルスが CCR5 拮抗薬マラビロックに対して感受性がないことを明らかにした。リトナビルとエムトリシタビンおよびフマル酸テノホビルジソプロキシルの固定用量製剤を同時投与したダルナビルのレジメンが開始され、血漿 HIV-1 RNA ウイルス量は 1 ミリリットルあたり 50 コピー未満に減少した。

現在の発表の 8 年前に、患者はこの病院の感染症診療所で診察を受けた。彼の服薬アドヒアランスは良好であった。彼はスクリーニング検査の後、数年前に HCV 感染の診断を受け、持続的なウイルス学的応答なしに、24 週間ペグインターフェロンおよびリバビリンで治療されたことを報告した。

身体検査では、脈拍は毎分 88 回、血圧は 134 / 100mmHg、体重は 89.4kg だった。耳下腺の対称的な拡大と軽度の求心性肥満があった。HIV RNA ウイルス量は 50 コピー / ミリリットル未満であり、そして CD4+T 細胞数は 949 / 立方ミリメートルであった。尿検査では、3+グルコース、3+アルブミン、および試験紙法による微量血液が明らかになった。スポット尿サンプルでは、Cr/Alb の比は 5110 でした (参照範囲、<30)。クラミジアおよび淋菌の尿中核酸検査は、ツベルクリン皮膚検査と同様に陰性でした。他の臨床検査結果を (表 2) に示す。現在の抗レトロウイルスレジメンを継続し、そして彼の病状を管理するために、この病院の感染症クリニックおよび他の多数のクリニックで定期的に追跡調査を受けた。

現在の発表の 7 年前に、患者はペグインターフェロンとリバビリンによる HCV 感染の治療を再度受け、今回は 48 週間であり、持続的なウイルス学的反応を示した。治療後、アラニンアミノトランスフェラーゼレベルは 1 リットルあたり 179 U (基準範囲、10~55) であり、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼレベルは 1 リットルあたり 67 U (基準範囲、10~40) であり、そして連続測定ではトリグリセリドレベルは 1 デシリットルあたり 746 から 2072 mg の範囲 (1 リットルあたり 8.42 から 23.39 ミリモル;参照範囲、1 デシリットルあたり 40 から 150 mg [1 リットルあたり 0.45 から 1.69 ミリモル])。肝生検を含む肝内科医による包括的な評価の後、患者は非アルコール性脂肪性肝炎の診断を受けました。現在の発表の 5 年前に、ラルテグラビルが抗レトロウイルス療法に追加されました。連続測定では、HIV RNA および HCV RNA のウイルス量は検出できなかった。

現在の発表の 3 年前に、臨床検査で 1.97 mg/dL であった。スポット尿サンプルでは、マイクロアルブミンとクレアチニンの比は 8808 でした。患者はこの病院の腎臓診療所に紹介されました。腎生検を行い、リシノプリルを処方した。

Ivy A. Rosales 博士:腎臓の針生検の結果、16 個の糸球体が得られ、そのうち 3 個は全体的に硬化していました。

5つの糸球体は、メサンギウム基質の増加、毛細管内腔の消失、およびBowman嚢への癒着を特徴とする分節性硬化症を示した(図1A)。時折周囲の癒着が存在した。糸球体毛細血管壁は正常であった。扁平上皮、刷子縁の喪失、局所的な尿細管損傷があった。皮質の約10%が間質性線維症と尿細管萎縮を示した。線維性領域は単核細胞からなる間質性炎症を示した。動脈は正常でした。いくつかの細動脈はヒアリン沈着症を示したが、他の細動脈は正常であった。

免疫蛍光顕微鏡検査は、糸球体毛細血管壁に沿ったIgMおよびC3の広い染色性および分節性染色の両方を明らかにした。尿細管基底膜または血管の染色はなかった。IgG、IgA、C1q、フィブリン、カップ、またはラムダの免疫沈着はなかった。電子顕微鏡検査は、糸球体毛細血管表面の50%までを含むタコ足細胞足突起消失が明らかになった(図1C)。尿細管封入体は同定されなかった。糸球体基底膜を厚くした(調和平均[±SD]厚さ、 $665 \pm 201$  nm; 男性の正常値、 $373 \pm 42$ )、3初期糖尿病性腎症に特徴的な特徴。抗生物質(テノホビル)の毒性に関連する特徴である、いくつかの異常なミトコンドリアがいくつかの尿細管上皮細胞に存在していた(図1D)。

FSGSは、有効な併用抗レトロウイルス療法で治療されたHIVとHCVの同時感染患者の24%で報告されています。免疫介在性糸球体腎炎の発生率は、このような治療法が利用可能になる前の時代にHIVとHCVの同時感染があった患者よりもこれらの患者の方が低い。FGSVは、HCVまたは他の疾患のインターフェロン治療を受けた患者でも報告されている7。糖尿病はFSGSを説明し得るが、この患者の生検で見られる糖尿病性糸球体変化は軽度であり、一方、全般的および分節型の糸球体硬化症は典型的には進行性糖尿病性腎症患者に見られる。

Dr. Jilg: 今回の発表の29か月前の感染症診療所でのフォローアップで、エムトリシタビンとテノホビルジソプロキシルマレートの固定用量製剤の投与は1日1回から2日おきに変更されました。HLA-B\*5701の検査は陰性でした。3ヵ月後、抗レトロウイルス療法はラミブジン、ダルナビルとリトナビルの併用、およびドルテグラビルに変更されました。その後、連続測定で、HIV RNA ウイルス量は検出されないままであった。次の26ヵ月の間に、腎機能は低下し、eGFRは19 mlに減少しました。腎代替療法の選択肢を検討するために、この病院の腎臓移植クリニックに紹介されました。

腎臓移植クリニックで、患者は彼が生体ドナーと死んだドナー移植の選択肢に興味を持っており、リスクの高いドナーからの臓器を受け入れても構わないと思っていた。それは最近のHIV、HCV、またはB型肝炎ウイルス感染をレシピエントに感染させる危険性が高い。既往歴としてHIVおよびHCV感染症および慢性腎臓病に加えて、患者はインスリン依存性2型糖尿病、高血圧、高脂血症、腎結石症、喘息、アレルギー性鼻炎、軽度の難聴、胃食道逆流症、良性前立腺肥大症、末梢神経障害、うつ病があった。彼は小児期に虫垂切除術を受けており、肛門異形成症および肛門単純ヘルペスウイルス感染症の病歴がありました。彼は、レジオネラ肺炎のために9年前に集中治療室で長期入院していたことがあり、インフルエンザと赤痢のために最近入院していました。

使用している薬剤としては、ラミブジン、ダルナビル、リトナビル、ドルテグラビル、リシノプリル、重炭酸ナトリウム、パチロマー、コレカルシフェロール、アスコルビン酸、総合ビタミン剤、インシュリン、アテノロール、アムロジピン、アスピリン、ゲムフィブロジル、ピタバスタチン、フィナステリド、オキシブチニン、ガバペンチン、ベンラファキシン、ミルタザピン、およびデキストロアンフェタミン・アンフェタミンがあった。タムスロシンはじんましんを引き起こし、エンフビルチドは注射部位反応を引き起こし、プラバスタチンは筋肉痛を引き起こし、そしてフェノフィブラートは血清クレアチニンレベルの上昇と関連していた。

患者は夫、甥、ペット（犬、猫、魚）とニューイングランドの都市部で暮らしていた。彼は以前に南部と中西部のアメリカに住んでいて、そして南西部のアメリカとカリブ海に旅行したことがありました。彼は身障者でした。飲酒、喫煙歴はなかった。糖尿病、冠状動脈疾患、および血栓の家族歴がありました。

検査時、体温は 36.4°C、脈拍数は毎分 86 回、血圧は 133 / 86mmHg、呼吸数は毎分 18 回、酸素飽和度は 96% で、周囲の空気を吸っていました。体重は 88kg、身長は 177cm、BMI は 28。心臓、肺、腹部の検査は正常でした。CD4 + T 細胞数は 1 立方ミリメートルあたり 779 であり、HIV RNA ウイルス量は検出できなかった。他の実験室試験結果を表 2 に示す。

患者は心臓病のさらなる評価のために心臓専門医に紹介された。心電図は一次房室ブロックを伴う洞調律を示した心エコーで EF は 74% で虚血は見られなかった。冠状動脈造影は多血管中等度冠状動脈疾患があった。

David Wojciechowski 博士：この患者さんの発表は複雑ですが、珍しいことではありません。HIV と慢性腎臓病との相互作用は複雑で、糖尿病や高血圧などの共存する状態、年齢や民族などの人口学的要因 HCV 感染などの同時感染、抗ウイルス治療ウイルス複製、CD4 + T 細胞数、慢性炎症の誘発などの HIV 関連因子の影響を受けます。

過去には、多くの医師が HIV 関連腎臓病を HIV 関連腎症と考えるように訓練されていました。腎生検では、HIV 関連腎症は、FSGS の崩壊、小嚢胞性尿細管拡張、内皮尿細管封入体、および間質性炎症を特徴とします。HIV 関連腎症の危険因子には、黒人種、アポリポタンパク質 L1 に関連する G1 および G2 対立遺伝子の存在、CD4 + T 細胞数の減少、HIV RNA ウイルス量の増加が含まれます。効果的な併用抗レトロウイルス療法が確立する以前は、HIV 関連腎症による FSGS の虚脱は、HIV 患者における最も一般的な組織学的所見であった。

この症例の複数の特徴は、HIV 関連腎症よりも他に特定されていない HIV および FSGS の特徴である：患者は白人で、抗ウイルス療法を受け、正常な CD4 + T 細胞数および検出不可能なウイルス量を有し、診断を受けた彼の HIV 感染の過程で他に特定されていない FSGS の FSGS は、HIV 関連腎症で予想されるよりも高い推定糸球体濾過率およびより多くの心血管危険因子を提示時に有していた。彼の HCV 感染はうまく治療されたが、HIV と HCV の同時感染は彼の慢性腎臓病と他で特定されない FSGS の彼のリスクを増加させた。

腎移植クリニックでの評価時には、慢性腎臓病の進行を遅らせるために他に何ができるか。また、腎代替療法にはどのような選択肢があるか？という考慮すべき 2 つの主要な治療上の問題がありました。

この患者の慢性腎臓病の進行を遅らせるために他に何ができるでしょうか？私はまず、彼が 2 型糖尿病と高血圧症に対して効果的な治療を受けていることを確認します。ガイドラインでは、2 型糖尿病の微小血管合併症の進行を遅らせるために、HbA1c 7.0% 未満を目標としている。この患者は、HbA1c 8.9% であり、より厳密な血糖コントロールをする必要がある。診察時の血圧は 133/86 mm Hg であった。腎臓疾患改善グローバルガイドラインは、慢性腎臓病、2 型真性糖尿病、タンパク尿症の患者、およびアンジオテンシン変換酵素 (ACE) の使用において、目標血圧を 130/80 mm Hg 以下にすることを推奨しています降圧療法の一部としてのインヒビター。ACE 阻害薬は、他のタンパク尿性腎疾患と同様に、HIV 関連の FSGS における降圧および抗タンパク尿療法レジメンの中心となるものであり、私はこの患者のリシノプリル投与量を最大にしたいと思います。慢性腎臓病における代謝性アシドーシスの治療のための経口重炭酸塩療法は推定糸球体濾過率の低下と慢性腎臓病の進行を遅らせるので、私は血清重炭酸塩濃度を正規化することも試みるでしょう。

今回の症例の要約に記載されているように、患者の最初の生検時にグルココルチコイドを投与することで腎臓病の進行が変化したのではないかと思います。HIV 関連腎症の後ろ向き研究では、グルココルチコイドの使用は、生検で臨床的に重要な炎症を有する患者における末期腎臓病への進行を遅らせることが示されています。

進行性の慢性腎臓病の患者さんでは、末期腎臓病への進行を遅らせることはできますが、予防することはできない。これは私達を第 2 の主な管理問題に導きます：腎代替療法として一般的に、透析療法（血液透析または腹膜透析）と移植がある。

透析を受けている患者を対象としたある研究では、HIV を感染していない患者より死亡率が高かった。別の研究では、死亡率は HIV 感染者と HIV 感染者の間で類似していた。腎臓移植は透析よりも生存率が高いとされています 16。腎移植を受けた HIV 感染症患者の 3 年生存率は 91% でした。腎移植のタイミングは重要であり、転帰に影響を与える可能性があります。透析前に腎臓移植を受けた患者は、移植前に透析を受けた患者よりも移植片の生存率が優れていた。

この患者の最初の受診時には、生体ドナーはいなかった。したがって、彼の唯一の選択肢は死亡したドナーからの腎臓移植でした。米国の私達の地域では、臓器提供者の利用可能性が限られているため、患者は亡くなった提供者の腎臓移植を 6 年から 7 年待つことになる。移植へのアクセスの制限は、世界の他の地域でも同様に重要な問題です。南アフリカでは、HIV 感染症および末期腎臓病患者は、現在、HIV 陽性の死亡したドナーから腎臓を受け取ることができます。HIV 陽性の死亡したドナーから得た腎臓を使用する戦略を記載した最初の報告が発表された後、その後の報告は日和見感染のリスク増加の証拠なしに優れた患者と同種移植の転帰を示した。

この患者は、HIV 陽性ドナーからの腎臓移植のためにリストされるべきか？ 2013 年まで、これは選択肢ではありませんでした。国家臓器移植法は、臓器調達・移植ネットワークに「HIV に感染していることが知られている個人からの臓器の取得を防ぐための基準を採用し使用する」ことを要求した。また、2013 年 11 月に HIV 臓器政策平等 (HOPE) 法が施行され、2015 年 11 月に施行され、機関審査委員会の承認を受けたプロトコルに基づく腎臓移植のための HIV 陽性ドナーの使用が許可された。この患者の死亡ドナー移植へのアクセスを拡大し、待機リストに載っている時間を短縮するために、我々はこの病院の HOPE Act プロトコルを彼と話し合い、HIV 陽性ドナーから腎臓を入手することに同意しました。

**Dr. Rajesh T. Gandhi:** この患者に腎臓移植を計画する際には、考慮すべき臨床上的問題が 2 つあります。まず、腎臓移植に使用される免疫抑制薬と患者の抗レトロウイルス療法との相互作用を検討することが重要です (表 3)。第二に、腎臓移植が患者の HIV 感染に及ぼす潜在的な影響を考慮することが重要です。

移植片拒絶反応を予防するために使用されるカルパイヤリンおよびラパマイシン (mTOR) 阻害剤は、シトクロム P - 450 3A4 によって代謝され、これは HIV プロテアーゼ阻害剤によって強く阻害される。この相互作用のために、プロテアーゼ阻害剤を含まない抗レトロウイルス療法が好ましい。いくつかのデータは、腎臓移植において、移植片の喪失および死亡のリスクは、プロテアーゼ阻害剤を含むレジメンを使用しない方が、そうではないレジメンよりも高いことを示唆している。カルシニューリンまたは mTOR 阻害剤の濃度に影響を与えます。このため、最も簡単なレジメンは、ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬とインテグラーゼ阻害薬 (薬理的追加免疫薬を含まない) の併用です。しかしながら、この患者は多剤耐性 HIV を有しており、そのような単純な抗レトロウイルス療法は十分に有効ではないかもしれない。

HIV薬に対する耐性は、抗レトロウイルス療法の存在下で継続的なHIV複製があるときのウイルス酵素中の突然変異によって引き起こされる。例えば、ある人が抗レトロウイルス療法を不規則に受け、そしてHIV複製を抑制するには低すぎる薬物レベルを有する場合、薬物耐性が起こり得る。有効な併用抗レトロウイルス療法が利用可能になる前にHIVの診断を受けたこの患者では、最初の治療でHIV複製が完全に阻害されなかったため、おそらく薬剤耐性が発現した。完全抑制型抗レトロウイルス療法の併用により、多剤耐性の罹患率が低下しています。

この患者は、抗レトロウイルス薬の標的であるHIV酵素が耐性を付与する突然変異を探すために配列決定される遺伝子型の薬剤耐性試験を受けた（表1）。彼のウイルスは、いくつかのヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤および第一世代の非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤に対する耐性をもたらした突然変異を含んでいた。より新しい非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤はまだ活性であったかもしれません。彼のHIV株はいくつかの、しかし全てではないプロテアーゼインヒビターに耐性があった。彼の治療歴および耐性試験の結果に基づいて、患者は最終的にインテグラーゼ阻害剤（ドルテグラビル）、薬理的に増強されたプロテアーゼ阻害剤（リトナビル・増強されたダルナビル）、およびヌクレオシド逆転写酵素阻害剤（ラミブジン）の組み合わせを受けた。彼のHIVの抑制に成功した（すなわち、検出されない血漿HIV RNAウイルス量）。

彼が腎臓移植を受けるならば、どうすればこの患者の薬物療法を調整して薬物相互作用を最小にするでしょうか？プロテアーゼインヒビターと移植に使用される薬との相互作用のために、私はHIVプロテアーゼインヒビターであるリトナビルブーストダルナビルを、免疫抑制薬との相互作用が少ない第二世代の非ヌクレオシド系逆転写酵素インヒビターに変更します。私は彼の抗レトロウイルス療法としてドルテグラビルとラミブジンを続けます。

2番目の臨床問題は、患者のHIV感染に対する腎臓移植の影響です。感染の危険性に関心があるが、以前に日和見感染があった患者でさえ一般に移植後に再発しなかったという事実もある。患者はニューモシスチス肺炎およびアルファヘルペスウイルス感染の予防を受けている。サイトメガロウイルス感染症では、予防するために予防薬を投与することがあります。

HIV感染者からの臓器移植が検討されているHIV患者では、HIVがドナー臓器に影響を与える可能性やHIV重感染の可能性など、追加の臨床的考慮事項があります。異なる系統のHIVとの重感染の可能性は理論的な関心事ですが、いくつかの研究の結果から保証される。南アフリカでのHIV陽性ドナーからHIV陽性レシピエントへの移植の研究では、すべてのレシピエントが移植後に検出不可能なHIV RNAウイルス量を維持していた。同様の結果がヨーロッパでの研究で見られた。米国では、HOPE法は、レシピエントに有効であると予測される利用可能な抗レトロウイルス療法があることが必要である。

**Jilg 博士：**この患者は腎臓移植のためにリストされていました、そして、彼はHIV陽性の死亡したドナーからの腎臓の受け取りに同意しましたが、彼は心臓病ありHOPE法のプロトコルに適応はなかった。3人の友人が生きているドナーとして奉仕することを申し出ました、しかし残念ながら、さまざまな理由で、彼らは寄付のための要件を満たしませんでした。患者が移植リストに登録されてから1年後、eGFRは8 mlに減少し、体重増加、浮腫、疲労、およびオルソプネアが増加しました。血液透析が開始されました。ラミブジン、ダルナビルとリトナビル、およびドルテグラビルの同時投与の彼の抗レトロウイルス療法は継続されており、彼はまだ血液透析を受けています。

最終診断：ヒト免疫不全ウイルス感染症患者における末期腎臓病