

症 例 報 告

Nucleoside reverse transcriptase inhibitor sparing regimen で
腎移植を導入した HIV-associated nephropathy の 1 例前 野 努¹⁾, 黒川 正美²⁾, 内田 裕之³⁾, 渋谷 寧⁴⁾, 岡 秀昭⁵⁾¹⁾ 広島市立舟入市民病院内科, ²⁾ 地域医療機能推進機構東京高輪病院細菌検査室,
³⁾ 独立行政法人労働者健康福祉機構関東労災病院薬剤部, ⁴⁾ 横浜市立みなと赤十字病院感染症科,
⁵⁾ 埼玉医科大学総合医療センター総合診療内科, 感染症科

背景: 腎移植を行う HIV-associated nephropathy (HIVAN) に対する抗 HIV 療法 (anti-retroviral therapy: ART) regimen は確立していない。

症例: ネフローゼ症候群を発症し, HIVAN と診断した 52 歳ナイジェリア人男性に対し Darunavir (DRV)/Ritonavir (RTV) + Raltegravir (RAL) の核酸系逆転写酵素阻害薬 (Nucleoside reverse transcriptase inhibitor: NRTI) sparing regimen で治療を開始した。ウイルス量は検出感度以下となり血液透析条件下で経過は良好であった。その後, 腎移植を行うこととなり, タクロリムス併用予定に伴い, その血中濃度に影響を及ぼしにくい Abacavir (ABC)/Lamivudine (3TC) + RAL へ変更したが, ABC による過敏反応を起こしたため, DRV/RTV + RAL を再度使用することとなった。NRTI sparing 療法継続の上で, 免疫抑制剤を併用して腎移植を行い, 現在まで特に問題なく経過している。

結論: NRTI sparing regimen でタクロリムスの血中濃度をモニタリングしながら腎移植に成功した例は文献検索した範囲では認められなかった。HIV 感染末期腎不全 (End Stage Renal Disease; ESRD) 患者に対して腎移植をする場合の選択肢としてタクロリムスの血中濃度に留意することで NRTI sparing regimen も有用であることを確認し得た。

キーワード: NRTI sparing レジメン, HIV-associated nephropathy, 腎移植

日本エイズ学会誌 20: 41-46, 2018

序 文

HIV 感染症に関連する腎障害は大きく 2 つに分けられ, HIV の腎臓感染を原因とする HIVAN と ART など薬物治療に関連した薬剤性腎障害である。HIVAN と薬剤性腎障害を含めた HIV 患者の慢性腎臓病 (chronic kidney disease; CKD) の有病率は本邦では 12~15% と報告されている¹⁾。本邦では一般的に ESRD に対する腎移植数は少なく²⁾, 血液透析が多い³⁾。特に HIV 患者においては, HIV による細胞免疫不全やドナー確保やコストなどの社会的問題もあり, 極端に腎移植例は少ないという現状がある。

一般に ESRD 患者の生命予後は血液透析より腎移植例がよく⁴⁾, HIV 感染 ESRD の予後も腎移植により改善されている⁵⁾。今回, NRTI sparing regimen で腎移植導入に成功した 1 例を経験した。今後も, ABC の過敏反応をきたした HIVAN の ESRD への腎移植の可能性もあるため, その際に NRTI sparing 療法が一助になり得ると考えここに報告する。

症 例

52 歳, 黒人男性。

主訴: 微熱・浮腫。

現病歴: 2 週間前からの微熱と 10 日前からの顔面の浮腫を主訴に他院を受診した。血液学的所見と尿検査の結果からネフローゼ症候群による急性腎障害と診断され同腎臓内科に入院したが発熱が持続し, 血液学的所見上で異型リンパ球, 胸腹部 CT 検査で脾腫を認め, HIV 感染症の存在を疑われたために 20×× 年 2 月 18 日に当院に紹介転院となった。

既往歴: 45 歳; 水痘, 48 歳; 肛門周囲膿瘍。

家族歴: 特記事項なし。

生活歴: ナイジェリア人, 46 歳時から日本在住, 職業: 飲食店経営, 同性愛; なし, シックコンタクト; 特になし, 喫煙歴: 40 本/日×24 年間, 常用薬なし, アレルギー; なし。

バイタル: 意識清明, 体温 38.7℃, 血圧 104/76 mmHg, 脈拍 99 回/分, 呼吸数 16 回/分, SpO₂ (室内気) 99%。

身体所見: 貧血, 黄疸なし, 口腔内上口蓋に黒色斑点あり, 白苔なし, 表在リンパ節に腫脹なし, 甲状腺触知せず, 胸部: 肺音清, 心雑音なし, 腹部平坦軟, 肝脾触知せ

著者連絡先: 前野 努 (〒730-0844 広島市中区舟入幸町 14-11 広島市立舟入市民病院内科)

2017 年 2 月 16 日受付; 2017 年 8 月 23 日受理

表 1 初診時採血・採尿結果

Peripheral blood	
RBC	363 × 10 ⁴ /μL
Hb	10.9 g/dL
Plt	24.4 × 10 ⁴ /μL
WBC	3,200/μL
Neut	53.0%
Lymph	14.0%
mono	13.0%
Eosino	20.0%
Blood chemistry	
BUN	59 mg/dL
Cre	11.0 mg/dL
Alb	1.7 g/dL
Na	141 mEq/L
K	3.9 mEq/L
Cl	111 mEq/L
AST	50 U/L
ALT	40 U/L
ALP	1,425 IU/L
LDH	656 IU/L
T-bil	0.1 mg/dL
γ-GTP	732 IU/L
HbA1c	4.8%
CRP	0.12 mg/dL
Interferon-gamma release test	(-)
β ₂ -D glucan	(-)
CMVC7-HRP	(-)
尿定性	
潜血	+3
蛋白	+4
糖	+2
尿沈査	
RBC	1-4/HF
WBC	1-4/HF
Immunochemistry	
抗シトルリン化ペプチド抗体	(-)
Rheumatoid factor (RF)	(-)
PR3-ANCA	(-)
MPO-ANCA	(-)
ANA	(-)
<i>Treponema pallidum</i> (TP) antibody	(-)
Rapid plasma reagin (RPR)	(-)
Toxoplasma IgM	(-)
Toxoplasma IgG	(-)
HCV antibody	(-)
HBs antigen	(-)
HBs antibody	(-)
HBc antibody	(-)
Lymphocyte fraction	
CD4Lym	5/μL
HIV infection profile	
HIV antibody	(+)
HIV-RNA level	1,250,000 copy/mL

ず、右季肋部に紅斑丘疹多発、下肢に浮腫あり、下腹部、陰部、両膝に褐色の隆起性皮膚病変あり、肛門周囲に7時方向に硬結あり。

画像所見：胸部単純X線写真：特記すべき異常所見なし。

胸腹部CT：腎臓にのう胞などの異常所見なし、描出範囲内の他臓器に脾腫以外の所見なし。

上部内視鏡検査・下部内視鏡検査：異常なし。

頭部MRI：特記すべき所見なし。

血液培養：静脈血で2セット陰性。

経過：当初、不明熱と脾腫、急性腎障害とネフローゼ症候群の原因としてHIV、抗好中球細胞質抗体 (antineutrophil cytoplasmic antibody : ANCA) 関連血管炎、全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus : SLE)、ウイルス性肝炎、感染性心内膜炎などを考慮したが、表1にある諸検査結果と血液培養が陰性で、HIV ウェスタンブロット法検査でp24/p25, gp41, gp160 すべて陽性、HIV-PCR法でHIV-1RNA量が125万コピー/μLであり、CD4リンパ球数は5/μLであることから、HIV-1感染症と診断した。患者の協力が得られず、腎生検は試行し得なかったが、ESRDの原因として被偽薬となる薬剤服用歴がなく、糖尿病などその他考えられる疾患を諸検査から除外し、一元的にHIVANと診断した。週3回の血液透析も併用し第6病日からARTをDRV/RTV (1日1回) + RAL (1日2回) のNRTI sparing regimenで開始した。HIV-1RNA量はART開始後第5週以降では検出感度以下に抑えられ、CD4リンパ球数は200個/μL前後で安定したが、腎機能はCKD stage 5のままであった。ART開始152週間後にインドの病院で兄弟間の生体腎移植を希望された。

腎移植時に併用が必要となるタクロリムスはProtease inhibitor (PI) であるDRV, RTVのシトクロムP-450 3A (cytochrome P-450 3A : CYP3A) 酵素阻害作用により血中タクロリムス濃度の上昇が問題となるため⁶⁾ ヒト白血球抗原 (human leukocyte antigen : HLA)-B5701の陰性を確認後にABC/3TC + RALに変更した。しかし、ABC/3TC + RALに変更後1週間で全身筋肉痛に加えCK 1,080 IU/Lの上昇を伴う横紋筋融解症が出現した。ABCの過敏反応として出現時期が矛盾しないことからABCの過敏反応と診断しABC/3TC + RALを中止した。ART開始154週間後にDRV/RTV + RALに戻し、慎重に経過観察した。DRV/RTV + RALを継続し、ART開始178週後にHIV-1RNA量検出感度以下、CD4リンパ球数200/μLの状態、インドでサイトメガロウイルス (Cytomegalovirus : CMV) IgG抗体陽性のドナー (弟) から、生体右腎移植を受けた。手術当日からARTを中止し、バシリキシマブ点滴静注とタクロリムス1mg 1日2回内服を開始。尿量良好で術後2日目にタクロリムスを4mg分2に増量し、術後3日目にARTを再開した。

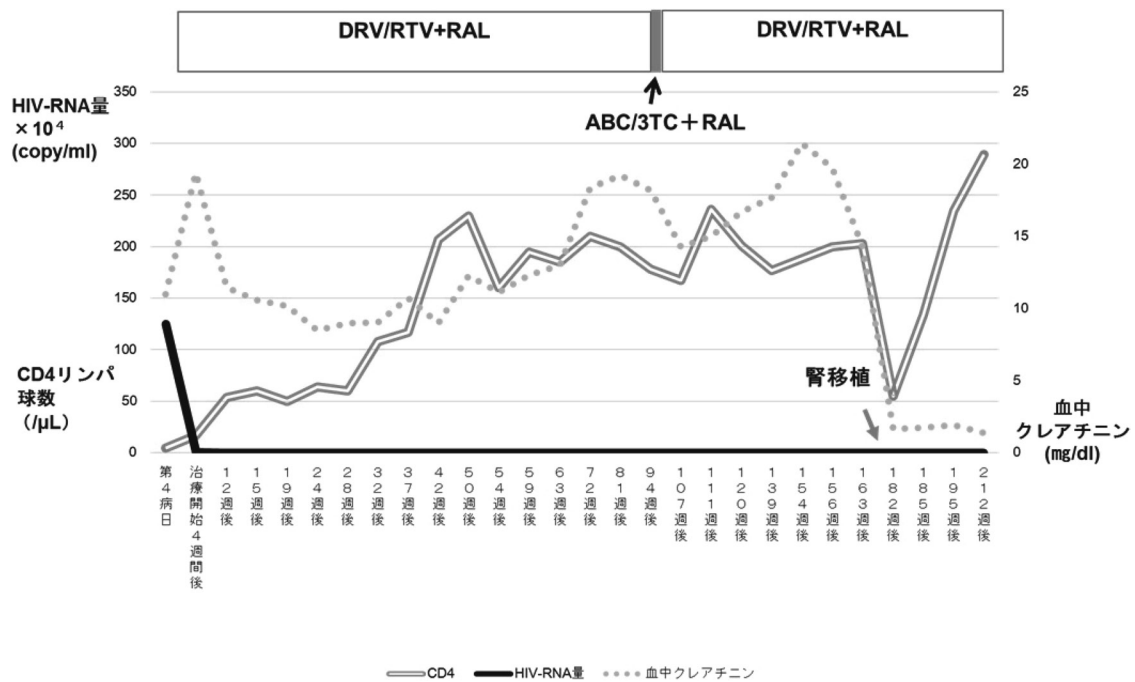


図 1 CD4 リンパ球数・HIV-RNA 量・血中クレアチニン値の推移

表 2 CD4 リンパ球数・HIV-RNA 量・血中タクロリムス濃度の推移

項目/術後日数	4 日	7 日	10 日	3 週間	4 週間	5 週間	7 週間後	17 週間後	34 週間後
HIV-1RNA 量 (copy/ μ L)	測定なし	測定なし	測定なし	検出感度 以下	測定なし	測定なし	検出感度 以下	検出感度 以下	検出感度 以下
CD4 リンパ球数 (/ μ L)	測定なし	測定なし	測定なし	54	測定なし	測定なし	134	235	289
タクロリムス血中 濃度 (ng/mL)	27.17	53.54	8.9	16.6	12.6	11.7	11.5	7.8	5.2

術後4日目にタクロリムス濃度27.17ng/mLと、術直後1カ月までのタクロリムス濃度基準の8~15ng/mL⁷⁾よりも著増したため術後5日目にタクロリムスを2mg分2に減量した。しかし、術後7日目に血中タクロリムス濃度が53.54ng/mLと再増加を認めたためARTとタクロリムスを中止した。術後10日目はタクロリムス血中濃度が8.9ng/mLまで改善したため、タクロリムス内服を0.25mg分1で再開した。術後11日目には尿出良好でARTも再開した。退院後もタクロリムスを0.25mg分1で継続し、プレドニゾン、ミコフェノール酸モフェチルやバルガンシクロビルも併用した。表2のように移植3週間後のHIV-1RNA量は検出感度以下、CD4リンパ球数54/ μ Lで、タクロリムス血中濃度は16.6ng/mL、移植7週間後にはHIV-1RNA量検出感度以下、CD4リンパ球数134/ μ Lでタクロリムス血中濃度は11.5ng/mLであった。その後は、基準値を超えな

いようにタクロリムスを継続し、移植34週間となるART開始第212週後の時点で腎機能が改善し透析前にCKD stage 5だった腎機能がCKD stage 3~4となり、現在も透析導入なしで安定している。

考 察

HIV-1感染と急性腎不全を併発したナイジェリア人男性患者を経験した。NRTI sparing regimenはNRTIに耐性がある患者、乳酸アシドーシスを始めとしたNRTIの副作用がでた患者や初回治療が失敗した場合の選択肢として主に使用される⁸⁾。まだ初回治療としては推奨されていないが、初回治療のレジメンと有効性や忍容性で有意差がないとする報告もある⁹⁾。ARTで第一選択と指定されているレジメンはNRTIのうち、TDF/FTCまたはABC/3TCをバックボーンとしている¹⁰⁾。

HIV 感染 ESRD 症例では、TDF は腎障害のリスクが高く¹¹⁾ クレアチニンクリアランスが 50 mL/min 未満では使用回避とされており、ABC/3TC も透析時の明確な投与量の基準がないため使用しづらい。また、ABC と 3TC を使用する場合には、透析下では 3TC の減量が必要で ABC/3TC の合剤が使えないために錠数が増えアドヒアランス低下のリスクがあるため、NRTI sparing regimen が選択肢となりうる。

一方で、抗レトロウイルス薬は相互作用が多く、また免疫抑制剤自体も相互作用が多いため組み合わせに制限を受けることが多い。PI は、CYP3A 酵素阻害作用があるため、血中タクロリムス濃度が上昇する⁶⁾。

また、HLA-B5701 陽性者では腎機能による容量調節が不要な ABC による致死的な過敏反応が生じうる¹²⁾ ことがよく知られている。本症例では陰性であったが、DRV/RTV + RAL は ABC 過敏反応の HIV 感染 ESRD に腎移植を行う際は、有力な選択肢となる。腎移植時は TDF/FTC・ABC/3TC の NRTI と非核酸系逆転写酵素阻害剤 (Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor: NNRTI) またはインテグラーゼ阻害薬 (integrase strand transfer inhibitor: INSTI) の併用を推奨されることもあるが、確立されたレジメンはない¹³⁾。本症例では ABC に過敏反応を起こし、また TDF は腎障害のリスクと海外で移植することと一時帰国を希望したため頻回の腎機能評価が困難なため使用しなかった。RPV については本邦での承認以前に NRTI sparing regimen に戻したため使用しなかった。

HIVAN の予後が改善されており¹⁴⁾、また HIV 患者の CKD 有病率は 15% 程度で一般人口の CKD 有病率の 12.9% よりも有病率が高いとする報告もあり¹⁰⁾、HIV 患者の ESRD 患者数の増加が予想される¹⁾。本邦では HIV 感染者の CKD 有病率は 12.9% で、stage 3 以上は 6.7% である¹⁵⁾。また、本邦での HIV 感染 ESRD での、透析患者における明確なデータはないがアメリカや¹⁾ ヨーロッパでは HIV 陽性患者の透析割合は全透析患者の 1% で、透析患者の 34% が腎移植待ちの状態である¹⁶⁾。拒絶反応もレシピエントの 3 割で認められるが、HIV レシピエントの生存率は 3 年で 88% と HIV 非感染者と変わらず⁵⁾ 腎生着率も変わらない¹⁷⁾。ESRD 患者の生命予後は血液透析より腎移植がよく⁴⁾、HIV 感染者の ESRD での予後も移植により改善されている⁵⁾。

HIV 感染 ESRD 患者における腎移植時の免疫抑制剤の選択に関しては、シクロスポリンかタクロリムスかの議論がある。タクロリムスでは耐糖能障害がシクロスポリンより出現しやすく、シクロスポリンは移植後の急性拒絶反応がタクロリムスより多い。2007 年時点では、耐糖能障害を重要視しシクロスポリンを選択した施設がアメリカでは多

かったようだが、免疫抑制剤の選択は確立していない¹⁸⁾。腎移植全体で見ると、国際的腎臓病ガイドラインに則り、本邦では 80%、アメリカでは 90% の症例でタクロリムスを選択されている¹⁹⁾。本症例では移植後の急性拒絶反応を避けるためにタクロリムスを選択した。タクロリムスの血中濃度は基準が個々の施設により違いがあるようだが、本邦のガイドラインでは、移植後 1 カ月までは 8~15 ng/mL、移植後 3 カ月までは 5~12 ng/mL、3 カ月後は 5 ng/mL 前後とされている⁷⁾。本症例では移植後、7 日目までの早期を除いては、おおむね基準を満たしていた。

CMV IgG 抗体陽性のドナーと陰性のレシピエントの症例では CMV 初感染をおこしやすく非常に重篤になることから、米移植学会では一次予防を推奨している¹⁹⁾。当症例も IgG 抗体陽性のドナーと陰性のレシピエントの症例であったためバルガンシクロビルを使用した。

本症例で、HIVAN に対して、PI 投与下でもタクロリムスの血中濃度を調整すれば腎移植可能であることが確認できた。NRTI sparing regimen でタクロリムスの血中濃度をモニタリングしながら腎移植に成功した例は文献検索した範囲では認められず、本症例がその第 1 例であると考えられる。

典型的な HIVAN は間質性腎炎を伴う虚脱性巣状分節性糸球体硬化症および微小瘤状尿管拡張の所見を示すが、病理学的には膜性腎症を代表に膜性増殖性糸球体腎炎や IgA 腎症がある²⁰⁾。海外で移植したため、病理組織が得られなかったことから病理学的な厳密な鑑別は残念ながら行えてない点が課題となった。

結 論

HIV 感染 ESRD 患者に対して腎移植をする場合の選択肢としてタクロリムスの血中濃度に留意することで NRTI sparing regimen が有用である。

利益相反：開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) 柳澤如樹, 味澤篤, 安藤稔: HIV 感染者における慢性腎臓病. J AIDS Res 15: 63-67, 2013.
- 2) 日本移植学会: 2014 臓器移植ファクトブック表 1. 2013 年の腎移植実施症例数. <http://www.asas.or.jp/jst/pdf/factbook/factbook2014.pdf>
- 3) 日本透析医学会: 「わが国の慢性透析療法の現況」年別導入患者数, 死亡患者数の推移 2013 年 12 月 31 日現在. <http://docs.jsdt.or.jp/overview/pdf2015/p004.pdf>
- 4) Kumar MS, Sierka DR, Damask AM, Fyfe B, McAlack RF, Heifets M, Moritz MJ, Alvarez D, Kumar A: Safety and success of kidney transplantation and concomitant immu-

- nosuppression in HIV-positive patients. *Kidney Int* 67: 1622–1629, 2005.
- 5) Stock PG, Barin B, Murphy B, Hanto D, Diego JM, Light J, Davis C, Blumberg E, Simon D, Subramanian A, Millis JM, Lyon GM, Brayman K, Slakey D, Shapiro R, Melancon J, Jacobson JM, Stosor V, Olson JL, Stablein DM, Roland ME : Outcomes of kidney transplantation in HIV-infected recipients. *N Engl J Med* 363 : 2004–2014, 2010.
 - 6) Marfo K, Greenstein S : Antiretroviral and immunosuppressive drug-drug interactions in human immunodeficiency virus-infected liver and kidney transplant recipients. *Transplant Proc* 41 : 3796–3799, 2009.
 - 7) 日本 TDM 学会, 日本移植学会 (編) : 免疫抑制薬 TDM 標準化ガイドライン 2014. 金原出版, 東京, 2014.
 - 8) de la Torre P, George J, Baxter JD : Nucleoside-sparing antiretroviral regimens. *Curr Infect Dis Rep* 16 : 410, 2014.
 - 9) Raffi F, Babiker AG, Richert L, Molina JM, George EC, Antinori A, Arribas JR, Grarup J, Hudson F, Schwimmer C, Saillard J, Wallet C, Jansson PO, Allavena C, Van Leeuwen R, Delfraissy JF, Vella S, Chêne G, Pozniak A ; NEAT 001/ANRS 143 Study Group : Ritonavir-boosted darunavir combined with raltegravir or tenofovir-emtricitabine in antiretroviral-naïve adults infected with HIV-1 : 96 week results from the NEAT001/ANRS143 randomized non-inferiority trial. *Lancet* 384 : 1942–1951, 2014.
 - 10) 鯉淵智彦, 白坂琢磨 : 初回治療に用いる抗 HIV 薬の選び方. 抗 HIV 治療ガイドライン 2016, 東京, pp 22–72, 2016.
 - 11) Barrios A, García-Benayas T, González-Lahoz J, Soriano V : Tenofovir-related nephrotoxicity in HIV-infected patients. *AIDS* 18 : 960, 2004.
 - 12) Bartlett JG, Joel E, Gallant P, Pham A : Drug information. *Medical Management of HIV Infection*, Durham, pp 184–185, 2011.
 - 13) Miro JM, Cofan F, Trullas JC, Manzardo C, Cervera C, Tuset M, Oppenheimer F, Brunet M, Moreno A, Campistol JM, Gatell JM : Renal dysfunction in the setting of HIV/AIDS. *Curr HIV/AIDS Rep* 9 : 187–199, 2012.
 - 14) Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration : Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet* 372 : 293–299, 2008.
 - 15) 村松崇, 柳澤如樹, 近澤悠志, 清田育男, 四本美保子, 大瀧学, 尾形享一, 萩原剛, 鈴木隆史, 菅沼明彦, 今村顕史, 天野景裕, 山元泰之, 新田孝作, 味澤篤, 福武勝幸, 安藤稔 : 本邦の HIV 感染者における慢性腎臓病の有病率 2 施設での調査結果. *感染症誌* 87 : 14–21, 2013.
 - 16) Trullas JC, Mocroft A, Cofan F, Tourret J, Moreno A, Bagnis CI, Fux CA, Katlama C, Reiss P, Lundgren J, Gatell JM, Kirk O, Miró JM ; EuroSIDA Investigators : Dialysis and renal transplantation in HIV-infected patients : a European survey. *J Acquir Immune Defic Syndr* 55 : 582–589, 2010.
 - 17) Locke JE, Mehta S, Reed RD, MacLennan P, Massie A, Nellore A, Durand C, Segev DL : A national study of outcomes among HIV-infected kidney transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 26 : 2222–2229, 2015.
 - 18) Harbell J, Terrault NA, Stock P : Solid organ transplants in HIV-infected patients. *Curr HIV/AIDS Rep* 10 : 217–225, 2013.
 - 19) 今井直彦 : 免疫抑制剤について. 腎臓内科医のための腎移植の診かた. 東京, 中外医学社, pp 91, 2016.
 - 20) 清水昭博, 宮崎陽一, 細谷龍男 : 感染症と腎疾患. 腎と透析 76 : 314–316, 2014.

A Case of HIV-Associated Nephropathy That Performed a Renal Transplantation under Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor Sparing Regimen

Tsutomu MAENO¹⁾, Masami KUROKAWA²⁾, Hiroyuki UCHIDA³⁾, Yasushi SHIBUE⁴⁾ and Hideaki OKA⁵⁾

¹⁾ Division of Internal Medicine, Hiroshima City Funairi Citizen Hospital,

²⁾ Department of Bacteriological Laboratory, Tokyo Takanawa Hospital,

³⁾ Department of Pharmacy Japan Labour Health and Welfare Organization, Kanto Rosai Hospital,

⁴⁾ Division of Infection Disease, Yokohama City Minato Red Cross Hospital,

⁵⁾ Division of Infection Disease and General Medicine, Saitama Medical Center

Background : Anti-HIV retroviral therapy (ART) regimen has not been established for patients with HIV-associated nephropathy (HIVAN) who undergo a renal transplantation.

Case : We treated a 52-year-old Nigerian man, who developed nephrotic syndrome and was diagnosed as HIV-associated nephropathy, with nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI)-sparing regimen of Darunavir (DRV)/Ritonavir (RTV) + Raltegravir (RAL). His viral load became undetectable and his condition became well with hemodialysis. To perform renal transplantation afterwards, the ART regimen was switched to Abacavir (ABC)/Lamivudine (3TC) + RAL, considering drug interaction with tacrolimus. However, ABC-associated hypersensitive reaction occurred to the patient. So ART therapy was reswitched to DRV/RTV + RAL again. After that, he was performed renal transplantation and continued to receive DRV/RTV + RAL to date without trouble.

Conclusion : There is no other case that showed a HIVAN patient who successfully underwent a renal transplantation with NRTI sparing therapy. NRTI sparing therapy might be suitable for a HIVAN patient who require renal transplantation therapy, with monitoring tacrolimus concentration in the blood.

Key words : NRTI sparing regimen, HIV-associated nephropathy, Renal transplantation