

ヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus; HIV) 感染症は、かつては致死性疾患と考えられていたが、抗 HIV 療法 (anti-retroviral therapy; ART) により慢性疾患へと疾患認識が変貌し、劇的に生命予後が改善している¹⁾。HIV 感染症に伴う腎障害として、以前は HIV 感染症のコントロールがつかない患者で発症する HIV 関連腎症 (HIV associated nephropathy; HIVAN)、HIV immune complex kidney disease (HIVICK)、種々の原因による急性腎障害 (acute kidney injury; AKI)、ART による薬剤性腎障害が有名であった。しかし、ART の世界的普及と進歩によりそれらによる腎障害の頻度は減少している²⁾。近年、HIV 陽性者の生命予後改善に伴って患者の高齢化が進んでおり、HIV 感染と関連しない糖尿病、高血圧や慢性糸球体腎炎に伴う慢性腎臓病 (chronic kidney disease; CKD) を有する患者が増加しており³⁾、腎代替療法が必要となる HIV 陽性者も増えつつある。

本稿では、HIV 感染に関連した腎病変に関して詳述し、HIV 陽性者における腎代替療法についても概説する。

1 HIVAN

1984 年に後天性免疫不全症候群を合併した HIV 陽性者でネフローゼ症候群、急速に進行する腎機能障害を呈する患者が報告された⁴⁾。典型的な病理像として、collapsing 型の巣状分節性糸球体硬化症を呈し、数か月で末期腎不全に至る。ART が確立される以前の 1995 年の時点では HIV 陽性者における HIVAN の発症頻度は 3.5-10% であり²⁾、未治療の HIV 陽性者にとって最も頻度の高い腎合併症であった。HIVAN は白人、アジア人での発症は極めて少なく、黒人での発症頻度が高い。米国における HIVAN の 96% 以上が黒人に発症しており⁵⁾、遺伝的素因として西アフリカ系黒人が高頻度に有する 22 番染色体上の apolipoprotein L1 (APO L1) 遺伝子の変異が HIVAN の発症に関与している可能性がある⁶⁾。近年、ART が普及した事により HIVAN の有病率は世界的に減少し²⁾、本邦での発症は稀となっている。

病態生理はすべて解明されていないが、トランスジェニックマウスを用いた実験では、HIV が糸球体上皮細胞や尿細管上皮細胞に直接感染した後、HIV アクセサリー蛋白質である viral protein R (Vpr) や negative factor (Nef) が感染細胞に発現し直接的な細胞障害を生じる事、感染細胞内のミトコンドリア障害や apoptosis が亢進し腎障害を起こす事が示唆されている²⁾。

治療に関して、ART が確立した以降は HIVAN の有病率が低下している事、HIVAN 発症後に ART を導入すると腎障害の進行が抑制される事が示されており、CD4 陽性細胞数にかかわらず ART の積極的適応とされている⁷⁾。また ACE 阻害薬、アンギオテンシン II 受容体拮抗薬、エビデンスに乏しいが、コルチコステロイドも用いられる⁸⁾。

2 HIVICK

HIV 陽性者に発症する免疫複合体型腎炎を総称して HIVICK と呼ぶ⁹⁾。HIVICK は欧米各国の白人やタイ、インドなどアジア人の HIV 陽性者における腎障害の中で高い割合を占める¹⁰⁾。ART が確立される以前の HIV 陽性者の腎生検例では HIVAN が 76.5%、HIVICK が 30% 以下であっ

たが¹¹⁾、ART 普及後の 2013 年の報告では HIVAN が 20.9%、HIVICK が 32.2% と HIVAN よりも頻度が高くなっている¹²⁾。病態生理として、HIV 感染に対する免疫反応によるポリクローナルな高ガンマグロブリン血症、または ART による免疫再構築による免疫賦活化の影響などにより血中に免疫複合体が形成され、糸球体上皮細胞などに沈着し腎炎を発症する機序が想定されている¹⁰⁾。臨床像は血尿、病的蛋白尿など多彩であり、低補体血症を認めることもある。HIVAN と比較して HIV 発症から HIVICK 発症までの期間が長く、発症時の HIV-RNA 量は少なく、CD4 細胞数低下は軽度である。腎組織像ではメサングウム増殖性糸球体腎炎、感染関連糸球体腎炎、ループス腎炎様、IgA 腎症の他、HBV 感染合併例では膜性腎症、HCV 感染合併例では膜性増殖性糸球体腎炎を発症することがある。腎炎の種類によるが、メサングウム領域、上皮下、血管内皮下に免疫複合体の沈着を認める。2 年間で末期腎不全に至る割合は、HIVAN が 70% であるのに対し、HIVICK は 32% と腎機能障害進行は緩徐である¹²⁾。一方、HIVICK に対して ART やステロイドをはじめとした免疫抑制治療が腎機能障害進行を抑制するかは明らかでなく、治療方法は確立されていない。

3 AKI

HIV 陽性者は陰性者に比べて AKI の合併が多いことが報告されている¹³⁾。一般的に HIV 陽性者の AKI は ART に伴う薬剤性腎障害よりも重症感染症と関連する¹⁴⁾。特にリスクファクターとして報告されているものは、CKD、尿蛋白、低 Alb 血症、低 body mass index、心血管合併症、低 CD4 細胞数、高ウイルス量である¹⁴⁾。しかしながら、AKI の要因は単一ではなく複数に渡ることが多く、腎前性要因、使用薬剤（アミノグリコシド系、抗真菌薬、抗ウイルス薬、ST 剤、NSAID）にも配慮する必要がある。

4 ARTによる薬剤性腎障害

ART による生命予後が改善している反面、抗 HIV 薬による薬剤性腎障害が問題となっている。以下に各薬剤の腎障害の特徴を記載した（表 1）。プロテアーゼ阻害剤である Indinavir、Atazanavir は尿細管で結晶化することによる腎結石、尿細管間質性腎炎、クリスタル腎症を高率に引き起こす¹⁵⁾。そのため、Indinavir は現在使用されておらず、Atazanavir の使用頻度は減少している。一方、Darunavir は腎結石の報告はあるが腎機能に対する影響は少ない^{16), 17)}。

核酸系逆転写酵素阻害薬の Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) は、活性成分である Tenofovir が近位尿細管上皮細胞内に蓄積し、細胞内のミトコンドリア障害を生じて急性腎障害、尿細管性アシドーシス、Fanconi 症候群または腎性尿崩症を呈する¹⁸⁾。TDF による腎機能障害は用量依存性であり、リスク因子は血清クレアチニン高値、腎毒性を有する薬剤使用歴、低体重、高齢、CD4 細胞数低値がある¹⁹⁾。欧米と比較して低体重症例が多い本邦では、腎障害の発症頻度が比較的高く、TDF を導入した症例のうち 19.6% が腎機能障害を生じた²⁰⁾。投与中止により腎障害が改善する事が多いが、投与期間が長いと回復率が悪い²¹⁾。2016 年に Tenofovir のプロドラッグである Tenofovir alafenamide (TAF) が承認された。TAF は HIV 感染細胞内に移行した後に代謝され Tenofovir となり薬理作用を発揮する。TDF と比較し、血中の Tenofovir 濃度を低く保ちつつ抗 HIV 効果を得られるため、Tenofovir による腎機能障害を軽減することができる²²⁾。実際に、各治療レジメンにおいて TDF から TAF への切り替えを評価した第三相臨床試験では、TAF 切り替え後に腎機能障害の改善を認めた²³⁾。TAF の長期使用時の副作用は未だ不明であるが、

今後 TAF が新たな抗 HIV 薬の選択肢として期待されている。その他の核酸逆転写酵素阻害剤による腎機能障害が起こる頻度は低いが、ミトコンドリアの DNA polymerase 阻害による乳酸アシドーシス、Fanconi 症候群の報告がある²⁴⁾。

その他、Raltegravir や Dolutegravir（インテグラーゼ阻害剤）、Rilpivirine（非核酸系逆転写酵素阻害剤）、抗 HIV 薬の血中濃度を上昇させる booster として使用される Cobicistat（CYP3A 阻害剤）、Ritonavir（プロテアーゼ阻害剤）は、尿細管細胞におけるクレアチニン排泄を阻害するなどの作用で、見かけ上の血清クレアチニンの増加を起こす²⁵⁾。腎機能には実際影響はなく、原因薬剤を中止することで血清クレアチニン値は元に戻るが、併用する抗 HIV 薬の副作用リスクを上昇させるため、これら薬剤とその他抗 HIV 薬使用時は注意深いモニタリングが必要である。

表1 抗HIV薬による腎障害^(26), 27) 及び各薬剤の添付文書を元に作成)

薬剤	腎機能障害の種類
核酸系逆転写酵素阻害剤（NRTI）	
Abacavir	急性間質性腎炎、Fanconi 症候群、慢性腎不全
Didanosine	Fanconi 症候群、急性腎障害、乳酸アシドーシス、腎性尿崩症、横紋筋融解症（スタチン併用による）
Lamivudine	尿細管性アシドーシス、低リン血症、乳酸アシドーシス
Stavudine	尿細管性アシドーシス、低リン血症、乳酸アシドーシス
Zidovudine	乳酸アシドーシス、横紋筋融解症（スタチン併用による）
Emtricitabine	乳酸アシドーシス
Tenofovir (TDF)	近位尿細管性アシドーシス、Fanconi 症候群、腎性尿崩症、急性腎障害、慢性腎不全
非核酸系逆転写酵素阻害剤（NNRTI）	
Nevirapine	報告なし
Delavirdine	報告なし
Efavirenz	腎結石
Rilpivirine	報告なし
プロテアーゼ阻害剤（PI）	
Amprenavir	腎結石（ritonavir 併用による）
Atazanavir	急性間質性腎炎、腎結石、慢性腎不全
Darunavir	腎結石（ritonavir 併用による）
Fosamprenavir	腎結石
Indinavir	間質性腎炎、急性腎障害、腎結石、高血圧症、クリスタル腎症、腎乳頭壊死、腎萎縮、高血圧、慢性腎不全
Lopinavir	急性腎障害、慢性腎不全（ritonavir 併用による）
Nelfinavir	腎結石
Ritonavir	急性腎障害、腎結石
Saquinavir	急性腎障害、慢性腎不全（ritonavir 併用による）
Tipranavir	急性腎障害
侵入阻止薬	
Enfuvirtide	膜性増殖性糸球体腎炎
Maraviroc	報告なし
インテグラーゼ阻害剤（INST）	
Raltegravir	横紋筋融解症

5 CKD

HIV 陽性者の生命予後の改善により CKD 合併患者が増加している。欧米とアフリカの HIV 陽性者の G3 以上の CKD (eGFR < 60 ml/min/1.73 m², Modification of Diet in Renal Disease (MDRD 法) による) は 6.4% であり³⁾、本邦の HIV 陽性者における CKD 有病率は 12.9%、CKD G3 以上は 6.7% と一般人口と比較し高い¹⁸⁾。その原因として、加齢に伴う糖尿病、高血圧症などの合併の他、HIV 陽性者特有のリスク因子である低 CD4 細胞数、HIV 高ウイルス量、HBV 及び HCV 感染、ART (TDF、Indinavir、Lopinavir/ritonavir、Atazanavir/ritonavir、abacavir) などが挙げられる¹⁷⁾。

HIV 陽性者における CKD の治療に関して厳格なエビデンスを有する研究は未だ無いが、早期の ART の導入に加えて血圧管理、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 受容体拮抗薬の適正使用、血糖管理、HBV、HCV 感染の治療などその他疾患における CKD と同様の治療介入が推奨されている⁹⁾。

HIV 陽性者における腎機能障害の原因としては、上述のような HIV 感染に関連するものの他、加齢性変化、さらには HIV 感染と関連しない腎疾患の可能性も当然あり得る。そのため、適切なタイミングでの診断、治療介入ができるように定期的な腎障害のモニタリングと腎臓内科専門医への早期のコンサルトが重要である。

6 腎障害のモニタリングと専門医コンサルトのタイミング

腎機能障害のモニタリングには血清クレアチニン (SCr)、そして SCr から算出される eGFR が有用である。ただし、SCr は筋肉量によって左右されるため体格が極端に大きい場合、小さい場合には他のバイオマーカーであるシスタチン C を追加検査することが推奨される。

HIVAN、HIVICK、その他腎疾患の早期発見には一般尿検査が推奨される。ただし、一般尿検査は尿比重により振れ幅が大きいため、尿潜血が陽性になる場合には尿沈渣での尿中赤血球の確認、また尿蛋白で陽性になる場合には尿蛋白の定量評価が必要である。尿蛋白の定量評価は下記に示す。

尿蛋白 (g/gCr) = 尿蛋白定量 ÷ 尿中 Cr 正常値 (0.15 g/gCr 未満)

NRTI による Fanconi 症候群の発見には尿酸、K、P の検査が有用である。また、TDF に伴うような尿細管障害を主体とする腎障害の場合、尿中 β 2 ミクログロブリン、尿中 N-アセチルグルコサミニダーゼ (尿中 NAG) の測定が参考となる場合がある。

尿沈渣はプロテアーゼ阻害剤によるクリスタル腎症の発見にも有用であり、尿の結晶に着目する必要がある。

以上をまとめると、腎障害の検出には Scr (eGFR)、シスタチン C、一般尿検査、尿沈渣、尿蛋白定量、尿 Cr、尿 Alb/Cr、UA、K、P、尿中 β 2 ミクログロブリン、尿中 NAG が有用である。

CKD 合併 HIV 患者の腎臓専門医に紹介するタイミングは通常の患者と同様である。下記に紹介するタイミングを示す。

腎臓専門医に紹介するタイミング
1) 高度の蛋白尿 (尿蛋白 / Cr 比 0.5 g/gCr 以上、または 2+ 以上)
2) 蛋白尿と血尿がともに陽性 (1+ 以上)
3) GFR 60 mL/min/1.73 m ² 未満 (CKD ステージ 3 以上)

7 腎代替療法

以前は日和見感染による死亡率の高さや HIV による免疫不全状態の患者に免疫抑制薬を使うことのリスクなどから、HIV 感染は腎移植の禁忌であった。しかし、ART の導入に伴い生命予後の改善が得られているため、HIV 陽性者の腎移植も可能になっている。ただし、HIV 陽性者の腎移植が可能となる条件には CD4 細胞数 200 個/mm³ 以上、ウイルス量が検出感度以下となることが条件に挙げられる。そのため、通常の CKD 患者と同様に腎代替療法には血液透析、腹膜透析、腎臓移植の提示が必要である。本邦でも HIV 陽性者で血液透析を導入した症例が増えており、日本透析医学会から「HIV 感染患者透析医療ガイド改訂版 2019」が発表されている。北海道でも北海道 HIV 透析ネットワークを立ち上げ、HIV 陽性者を受け入れる体制を整えている。
<http://www.hok-hiv.com/for-medic/dialysis-network/>

■参考文献■

- 1) Selik RM, Byers RH Jr, Dworkin MS. Trends in diseases reported on U.S. death certificates that mentioned HIV infection, 1987-1999. Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999). 2002;29(4):378-87.
- 2) Rosenberg AZ et al. HIV-associated nephropathies: epidemiology, pathology, mechanisms and treatment. Nature reviews Nephrology. 2015;11(3):150-60.
- 3) Ekrikpo UE et al. Chronic kidney disease in the global adult HIV-infected population: A systematic review and meta-analysis. PloS one. 2018;13(4):e0195443.
- 4) Rao TK et al. Associated focal and segmental glomerulosclerosis in the acquired immunodeficiency syndrome. The New England journal of medicine. 1984;310(11):669-73.
- 5) Lescure FX et al. HIV-associated kidney glomerular diseases: changes with time and HAART. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2012;27(6):2349-55.
- 6) Kopp JB et al. APOL1 genetic variants in focal segmental glomerulosclerosis and HIV-associated nephropathy. Journal of the American Society of Nephrology : JASN. 2011;22(11):2129-37.
- 7) WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Guideline on When to Start Antiretroviral Therapy and on Pre-Exposure Prophylaxis for HIV. Geneva: World Health Organization Copyright © World Health Organization 2015. 2015.
- 8) Eustace JA et al. Cohort study of the treatment of severe HIV-associated nephropathy with corticosteroids. Kidney international. 2000;58(3):1253-60.
- 9) Swanepoel CR et al. Kidney disease in the setting of HIV infection: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. Kidney international. 2018;93(3):545-59.
- 10) Nobakht E et al. HIV-associated immune complex kidney disease. Nature reviews Nephrology. 2016;12(5):291-300.
- 11) Kimmel PL et al. Viral DNA in microdissected renal biopsy tissue from HIV infected patients with nephrotic syndrome. Kidney international. 1993;43(6):1347-52.

- 12) Foy MC et al. Comparison of risk factors and outcomes in HIV immune complex kidney disease and HIV-associated nephropathy. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2013;8(9):1524-32.
- 13) Wyatt CM et al. Acute renal failure in hospitalized patients with HIV: risk factors and impact on in-hospital mortality. *AIDS (London, England)*. 2006;20(4):561-5.
- 14) Li Y, Shlipak MG, Grunfeld C, Choi AI. Incidence and risk factors for acute kidney injury in HIV Infection. *American journal of nephrology*. 2012;35(4):327-34.
- 15) Jao J, Wyatt CM. Antiretroviral medications: adverse effects on the kidney. *Advances in chronic kidney disease*. 2010;17(1):72-82.
- 16) Izzedine H, Lescure FX, Bonnet F. HIV medication-based urolithiasis. *Clinical kidney journal*. 2014;7(2):121-6.
- 17) Mocroft A et al. Cumulative and current exposure to potentially nephrotoxic antiretrovirals and development of chronic kidney disease in HIV-positive individuals with a normal baseline estimated glomerular filtration rate: a prospective international cohort study. *The lancet HIV*. 2016;3(1):e23-32.
- 18) Milián L et al. Tenofovir-induced toxicity in renal proximal tubular epithelial cells: involvement of mitochondria. *AIDS (London, England)*. 2017;31(12):1679-84.
- 19) Nelson MR et al. The safety of tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HIV infection in adults: the first 4 years. *AIDS (London, England)*. 2007;21(10):1273-81.
- 20) Nishijima T et al. Impact of small body weight on tenofovir-associated renal dysfunction in HIV-infected patients: a retrospective cohort study of Japanese patients. *PloS one*. 2011;6(7):e22661.
- 21) Yoshino M et al. Assessing recovery of renal function after tenofovir disoproxil fumarate discontinuation. *Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy*. 2012;18(2):169-74.
- 22) Ray AS, Fordyce MW, Hitchcock MJ. Tenofovir alafenamide: A novel prodrug of tenofovir for the treatment of Human Immunodeficiency Virus. *Antiviral research*. 2016;125:63-70.
- 23) Mills A et al. Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in antiretroviral regimens for virologically suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, active-controlled, multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority study. *The Lancet Infectious diseases*. 2016;16(1):43-52.
- 24) Smith RL et al. Beyond the polymerase- γ theory: Production of ROS as a mode of NRTI-induced mitochondrial toxicity. *PloS one*. 2017;12(11):e0187424.
- 25) Lepist EI et al. Contribution of the organic anion transporter OAT2 to the renal active tubular secretion of creatinine and mechanism for serum creatinine elevations caused by cobicistat. *Kidney international*. 2014;86(2):350-7.
- 26) Izzedine H, Harris M, Perazella MA. The nephrotoxic effects of HAART. *Nature reviews Nephrology*. 2009;5(10):563-73.
- 27) Campos P, Ortiz A, Soto K. HIV and kidney diseases: 35 years of history and consequences. *Clinical kidney journal*. 2016;9(6):772-81.

(内科Ⅱ 腎臓グループ 八反田 文彦 2020.12)