

多彩な泌尿器科学的合併症を発症した HIV 感染の 1 例

植木 洋平¹, 小林 皇¹, 橋本 浩平¹田中 俊明¹, 藤田 裕美², 舩森 直哉¹¹札幌医科大学医学部泌尿器科学講座, ²札幌医科大学附属病院病理部

UROLOGICAL COMORBIDITIES IN AN HIV-INFECTED PATIENT: A CASE REPORT

Yohei UEKI¹, Ko KOBAYASHI¹, Kohei HASHIMOTO¹,
Toshiaki TANAKA¹, Hiromi FUJITA² and Naoya MASUMORI¹¹The Department of Urology, Sapporo Medical University School of Medicine²The Division of Surgical Pathology, Sapporo Medical University Hospital

We report a case of a patient who developed several urological comorbidities associated with HIV infection. A 53-year-old male was diagnosed with HIV infection and AIDS. After 13 years, microhematuria was found and computed tomography (CT) revealed urolithiasis and a left renal tumor suspected of being renal cell carcinoma. Initially, he underwent transurethral lithotripsy. Stone analysis indicated that the stone was made of atazanavir. Then he received laparoscopic left partial nephrectomy. The pathological diagnosis was papillary type 2 renal cell carcinoma. Three years later, follow-up CT revealed a right renal pelvic tumor. Since right ureteroscopy showed that the tumor was papillary we diagnosed it as renal pelvic cancer and decided to perform laparoscopic right radical nephroureterectomy. His renal pelvic tumor was determined to be urothelial carcinoma by the pathological diagnosis. Intravesical recurrence occurred twice after the nephroureterectomy. His renal function gradually deteriorated during follow-up and we suspected that HIV nephrosis was one of the reasons for the deterioration. Hemodialysis was initiated at the age of 71.

(Hinyokika Kyo 69 : 299-303, 2023 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_69_10_299)

Key words : HIV, Non-AIDS-defining malignancies, Chronic kidney disease

緒 言

Human immunodeficiency virus (HIV) 感染症は未治療の場合後天性免疫不全症候群 (acquired immunodeficiency syndrome: AIDS) を発症し, 2 年以内の予後となる致死的な疾患であった¹⁾. AIDS の診断基準は HIV 感染者 (people living with HIV: PLWH) が AIDS 指標疾患 (AIDS-defining illness: ADI) を 1 つ以上発症することであり, ADI には日和見感染症や PLWH において発症率の高い悪性腫瘍である AIDS 指標悪性腫瘍 (AIDS-defining malignancies: ADM) が含まれる. 1996 年に HAART (highly active anti-retroviral therapy) と呼ばれる多剤併用療法が登場したことで ADI の発症率が低下し, PLWH の予後は飛躍的に改善したが, 一般人口と比べると悪い. 近年 PLWH の死因のうち非 AIDS 指標疾患の割合が上昇しており²⁾, そのコントロールの重要性が増している³⁾. 非 AIDS 指標疾患には ADM 以外の悪性腫瘍である非 AIDS 指標悪性腫瘍 (non ADM: NADM) や腎疾患, 肝疾患や虚血性心疾患などが含まれ, 泌尿器科的疾患も含まれる^{4,5)}.

今回, 多彩な泌尿器科学的合併症を発症した HIV 感染症例を経験したため報告する.

症 例

患 者 : 65 歳 男性

既往歴 : 高血圧症, 脂質異常症, 膵胸, 肛門出血 (輸血歴あり)

臨床経過 : X-13 年ニューモシスチス肺炎発症を契機に AIDS と診断され, アタザナビル, ラミブジン, アバカビル硫酸塩, リトナビルを併用して抗 HIV 療法が開始されていた. 以降は CD4 陽性リンパ球細胞数は 638/μl, HIV-1 核酸定量は感度未満と HIV 感染症は良好にコントロールされていた.

X 年 3 月, HIV 感染症フォロー中の内科で顕微鏡的血尿を認め, CT 検査にて尿路結石と左腎腫瘍を認めた. 尿路結石は, 病歴からアタザナビルによる結石を疑われ, ダルナビル, ラルテグラビル, リトナビルへ抗 HIV 薬が変更された状態で精査加療目的に当科紹介された.

検査所見 : TP 8.0 g/dl, Alb 3.3 g/dl, T. Bil 4.9 mg/dl, D. Bil 1.5 mg/dl, CK 34 U/l, AST 14 U/l,

ALT 12 U/l, LDH 122 U/l, ALP 303 U/l, Cre 2.5 mg/dl, eGFR 21.5 ml/min/1.73 m², UA 7.5 mg/dl, BUN 21 mg/dl, Na 135 mEq, K 3.8 mEq, Cl 102 mEq, Ca 8.8 mEq, CRP 11.10 mg/dl, WBC 10,800/ μ l, RBC 448万/ μ l, Plt 27.4万/ μ l, Neut 71.4%, Lym 19.5%, Mono 6.9%, Eos 1.8%, Baso 0.4%

画像所見：単純 CT で右下腎杯に長径 12 mm の結石を、左上部尿管に長径 6 mm の結石を認めた。結石は低吸収域を核として周囲に高吸収域を伴っていた。複数の腎杯拡張を伴う左水腎症を認めた。また左腎に長径 22 mm の腫瘍性病変 (Fig. 1) を認めた。



Fig. 1. A finding on plain computed tomography. There was a small tumor in the left kidney (white arrow).

左腎の腫瘍性病変は単純 MRI にて、T1 強調画像で腎実質より高信号で、T2 強調画像で低信号、拡散強調画像で拡散障害を認め、腎細胞癌を疑う所見であった。

受診後経過：尿路結石を先に治療し、腎機能を改善させた後に腎癌に対して腎温存手術を行う方針とし、同年 6、7 月に左経尿道的尿管結石破碎術を計 2 回施行し、完全碎石に至った。術後血清クレアチニン値は 1.6 mg/dl まで改善した。結石分析の結果は成分不明であったが、成分の赤外吸収スペクトルパターンの波形 (Fig. 2) を確認すると、後日、野間らによって報告されたアタザナビル尿路結石の波形⁶⁾と酷似しており、アタザナビル尿路結石と考えられた。同年 11 月に腹腔鏡下左腎部分切除術を施行し、病理診断は乳頭状腎細胞癌 2 型, Grade 2, ly0, v0, RM0, pT1a であった。以降定期的な CT フォローを受けていたが、X + 1 年の定期 CT で右腎盂に腫瘍性病変を認めた。画像読影で乳頭腫の疑いの診断となり定期 CT フォローを継続されていたが、以降腫瘍の増大傾向を (Fig. 3) 示したため、X + 3 年 11 月に右腎盂尿管鏡検査を施行した。右腎盂内に乳頭状腫瘍を認め、強く腎盂癌を疑う所見であった。膀胱内には異常所見を認めなかった。CT 検査にてリンパ節転移および遠隔転移所見なく、臨床病期 T2N0M0 の右腎盂癌と診断した。

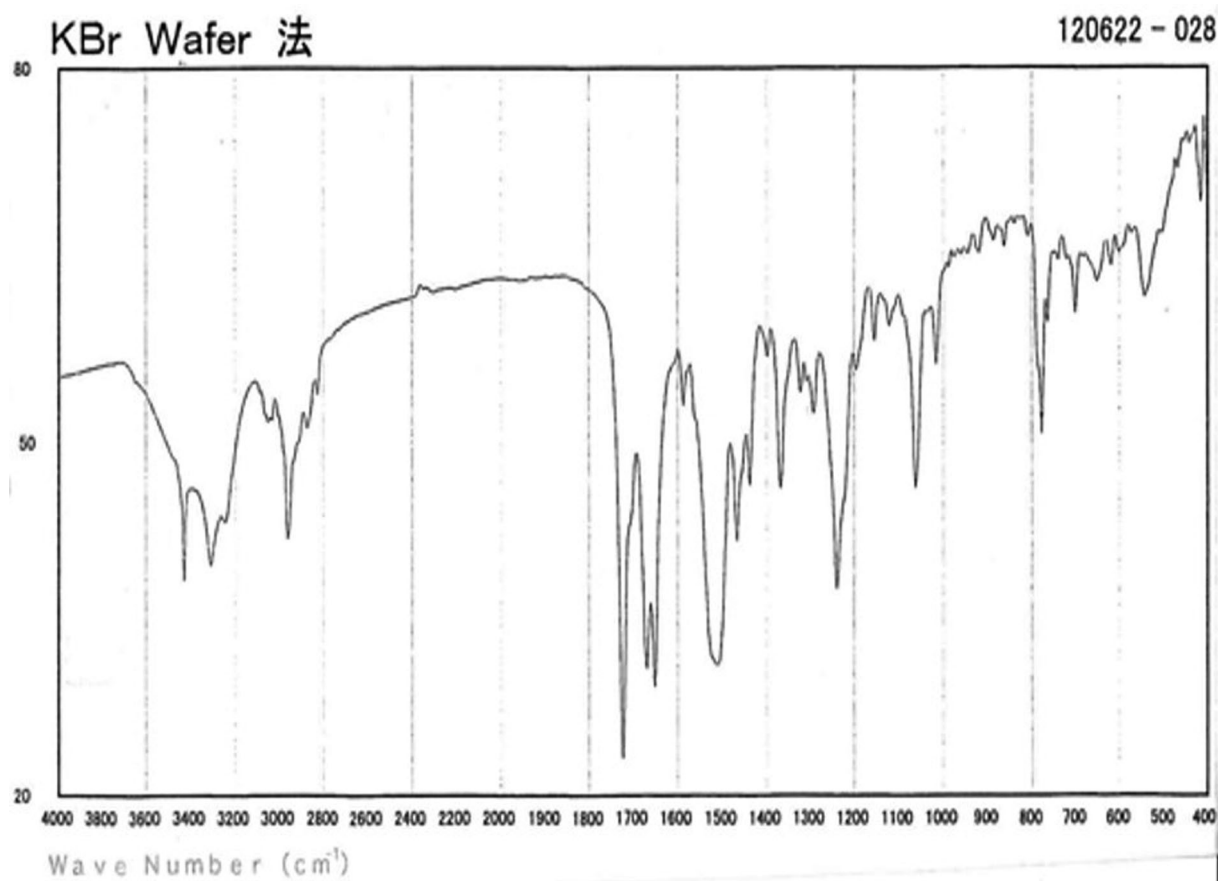


Fig. 2. Infrared spectroscopy graph of his ureteral stone. This was very similar to the graph of atazanavir.

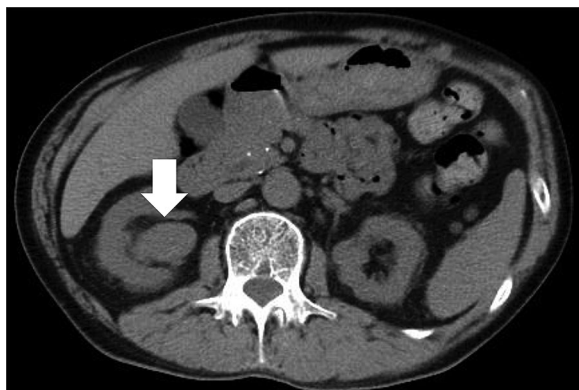


Fig. 3. A finding on plain computed tomography. There was a hyperdense area in the right renal pelvis (white arrow).

X + 4 年 2 月に腹腔鏡下右腎尿管全摘除術を施行し、病理診断結果は浸潤性尿路上皮癌, high grade, G2>G3, v1, RM0, pT3 であった。術後は定期 CT および定期膀胱鏡フォローの方針となった。同年の腎盂尿管全摘後 6 カ月の膀胱鏡検査にて右側壁に膀胱癌疑い病変を認め経尿道的膀胱腫瘍切除術 (Transurethral resection of bladder tumor: TURBT) を施行したところ、病理診断にて非浸潤性尿路上皮癌, high grade, G2>G3, pTa を認めたため BCG 膀胱内注入療法

(80 mg) を導入したが、計 2 回施行したところで、腎機能障害に伴う全身状態悪化のために同治療を中止した。腎機能障害は、当院内科にて臨床経過より HIV 関連腎症疑いで管理されていたが、徐々に腎機能の増悪を認め X + 5 年 4 月に、血液透析が導入された。同年 9 月の膀胱鏡検査で膀胱内再発が疑われ TURBT を施行、病理結果は非浸潤性尿路上皮癌, high grade, G2>G3, pTa であり、その後 BCG 膀胱内注入療法 (80 mg) を計 6 回施行した。以降は悪性腫瘍の再発および転移の出現や尿路結石によるイベント発生はなく現在まで経過している。

考 察

HAART の登場および抗 HIV 薬の進歩は PLWH における ADI による死亡率の低下をもたらした。それに伴い PLWH の予後は劇的に改善し、全生存率も一般人口の生存率に近づいている^{7,8)}。一方で悪性腫瘍や心血管疾患、腎疾患、肝疾患などの疾患が PLWH の死因の割合を多く占めるようになってきている。PLWH において、これらの疾患に関する発症率および死亡率はいずれも一般人口より高く^{7,9)}、PLWH の予後改善にはこれらの疾患のコントロールが重要と考えられる。

mL/min/1.73m²

人工透析導入までのeGFRの推移

Fig. 4

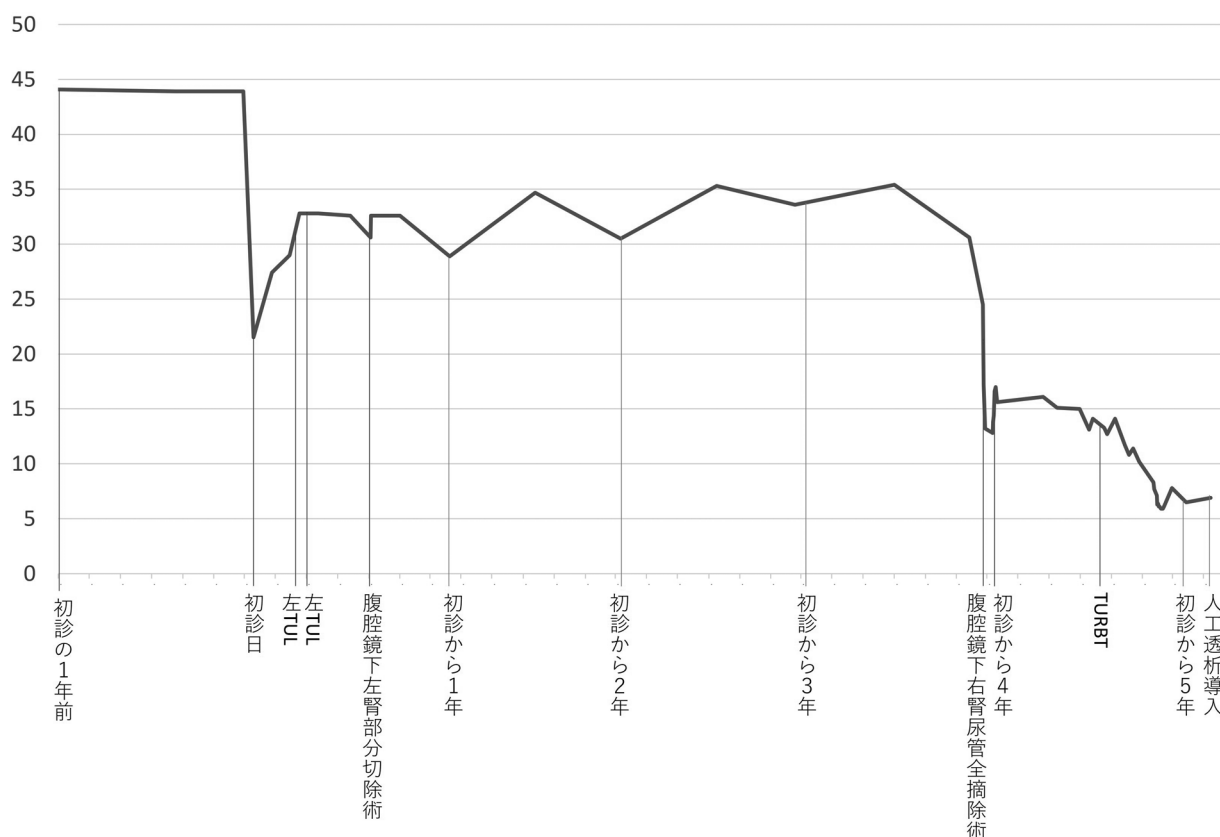


Fig. 4. Clinical course of estimated glomerular filtration rate (eGFR) from one year before the first visit to introduction of hemodialysis.

本症例では HIV 感染症に関連する泌尿器科学的合併症として、尿路結石症、末期腎不全、悪性腫瘍（尿路上皮癌（膀胱・腎盂）および腎細胞癌）を経験した。

尿路結石症に関してはアタザナビルによる尿路結石症の報告があり¹⁰⁾、一般的に尿路結石は慢性腎臓病のリスクである¹¹⁾ことから、抗 HIV 治療ガイドラインではアタザナビル投与中に腎結石が出現した場合、他剤への変更が勧められている。純粋なアタザナビル結石は完全 X 線透過性があり、CT で低吸収を示して同定困難だが、カルシウム成分を含む場合には高吸収域を伴い同定可能なことがある⁶⁾。

本症例では病歴からアタザナビルによる尿路結石を疑い、CT で低吸収域を伴う結石であり、結石分析結果が他の報告⁶⁾におけるアタザナビルの成分分析に類似していたことからアタザナビル結石と診断した。ダルナビルへの変更後は結石の再発なく経過している。腎不全に関しては、本症例は当科紹介時から腎機能障害を認め、経過中に左腎部分切除および右腎尿管全摘除術を受けており最終的には末期腎不全（end stage renal disease: ESRD）に至り、血液透析導入となった（Fig. 4）。臨床経過では、HIV 関連腎症を疑われてい

たが左腎部分切除術および右腎尿管全摘除術の病理検体からは HIV 関連腎症を示唆する典型的な病理学的所見を確認できなかった（Fig. 5）。後方視的な再検討であり、HIV 関連腎症の完全な否定はできないが、最終的に ESRD に至った経過には高血圧に伴う腎硬化症などが大きく関与していた可能性はある。

PLWH における慢性腎臓病（chronic kidney disease: CKD）および ESRD の有病率は一般人口よりも高く上昇傾向にあり^{8,12,13)}、高血圧症や糖尿病、高コレステロール血症、C 型肝炎に加えて AIDS 既往や長期の HAART、CD4 陽性細胞数の低値がリスクとなる^{8,12)}。抗 HIV 薬のテノホビル、インジナビル、アタザナビル、ロピナビル/リトナビルの使用が腎機能障害のリスクとなり¹⁴⁾、腎機能障害出現時には他剤への変更も考慮される。

PLWH の CKD に対する治療はレニンアンジオテンシン系の阻害と高血圧症や糖尿病、脂質異常症などのコントロールであり、ESRD に進展した場合の治療は血液透析、腹膜透析、腎移植が選択肢となる¹⁵⁾。血液透析は PLWH と非 PLWH で予後が同等である¹⁵⁾と報告されており、また PLWH において腎移植は血液透析と比較して予後が良好であると考えられて

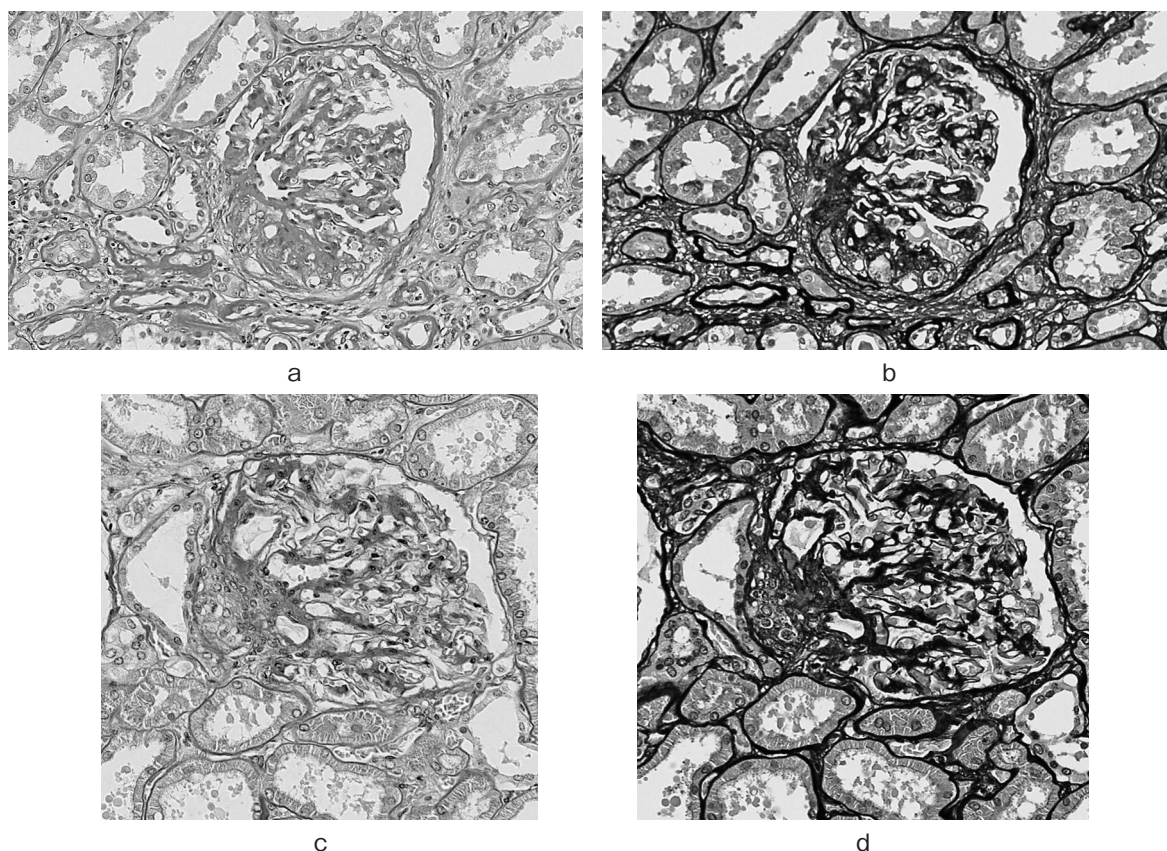


Fig. 5. (a), (b) Microscopic histopathological appearance of the normal kidney tissue sampled by laparoscopic right partial nephrectomy. (a) PAS stain, (b) PAM stain. (c), (d) Microscopic histopathological appearance of the normal kidney tissue sampled by laparoscopic left radical nephroureterectomy. (a) PAS stain, (b) PAM stain. There were no typical findings of HIV-associated nephropathy.

いる¹²⁾。腎移植に関して PLWH は非 PLWH と比較して急性拒絶リスクが高いがそれ以外の点では同等であり、慎重な症例選択により高い治療効果が得られると報告されている¹³⁾。

悪性腫瘍に関しては本症例では腎細胞癌および尿路上皮癌を発症した。いずれも限局癌の時点で診断がつき、経過でも遠隔転移を認めず外科的治療でコントロールされている。先述の通り PLWH において ADM による死亡は減少した一方で NADM による死亡が増加している^{8,9)}。主な NADM はホジキンリンパ腫、肛門癌、肝細胞癌、肺癌だが^{4,16)}、一般人口に比して腎細胞癌や膀胱癌の発症率が高いとする報告^{4,5,17-19)}もある。NADM は一般人口に比して若年で発症するという報告²⁰⁾もあり、PLWH に顕微鏡的血尿などの異常所見を認める場合、若年者においても尿路悪性腫瘍を考慮して精査すべきと考えられる。

結 語

今回、多彩な泌尿器科的合併症を発症した HIV 感染症例を経験した。HIV 感染者の予後改善に伴い、これらの合併症を伴う患者を診療する機会が増加する可能性がある。HIV 感染者の診察時には非 HIV 感染者との違いに留意して診察するべきと考えられた。

文 献

- 1) Jalal P, Elham H, Hossein M, et al.: Survival rate of AIDS disease and mortality in HIV-infected patients: a meta-analysis. *Public Health* **139**: 3-12, 2016
- 2) Nishijima T, Inaba Y, Kawasaki Y, et al.: Mortality and causes of death in people living with HIV in the era of combination antiretroviral therapy compared with the general population in Japan. *AIDS* **34**: 913-921, 2020
- 3) Lohse N, Hansen AB, Pedersen G, et al.: Survival of persons with and without HIV infection in Denmark, 1995-2005. *Ann Intern Med* **146**: 87-95, 2007
- 4) Nagata N, Nishijima T, Niikura R, et al.: Increased risk of non-AIDS-defining cancers in Asian HIV-infected patients: a long-term cohort study. *BMC Cancer* **18**: 1066, 2018
- 5) Patel P, Hanson DL, Sullivan PS, et al.: Incidence of types of cancer among HIV-infected persons compared with the general population in the United States, 1992-2003. *Ann Intern Med* **148**: 728-736, 2008
- 6) 野間康央, 多武保光宏, 北村盾二, ほか: 結石分析にて診断されたアタザナビル尿路結石の1例. *泌尿紀要* **62**: 29-32, 2016
- 7) Marcus JL, Leyden WA, Alexeeff SE, et al.: Comparison of overall and comorbidity-free life expectancy between insured adults with and without HIV infection, 2000-2016. *JAMA Netw Open* **3**: e207954, 2020
- 8) Tsuda H, Koga M, Nojima M, et al.: Changes in survival and causes of death among people living with HIV: three decades of surveys from Tokyo, one of the Asian metropolitan cities. *J Infect Chemother* **27**: 949-956, 2021
- 9) Smith CJ, Ryom L, Weber R, et al.: Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): a multi cohort collaboration. *Lancet* **384**: 241-248, 2014
- 10) Nishijima T, Hamada Y, Watanabe K, et al.: Ritonavir-boosted darunavir is rarely associated with nephrolithiasis compared with ritonavir-boosted atazanavir in HIV-infected patients. *PLoS One* **8**: e77268, 2013
- 11) Gambaro G, Croppi E, Bushinsky D, et al.: The risk of chronic kidney disease associated with urolithiasis and its urological treatments: a review. *J Urol* **198**: 268-273, 2017
- 12) Locke JE, Gustafson S, Mehta S, et al.: Survival benefit of kidney transplantation in HIV-infected patients. *Ann Surg* **265**: 604-608, 2017
- 13) Zheng X, Gong L, Xue W, et al.: Kidney transplant outcomes in HIV-positive patients: a systematic review and meta-analysis. *AIDS Res Ther* **16**: 37, 2019
- 14) Mocroft A, Kirk O, Reiss P, et al.: Estimated glomerular filtration rate, chronic kidney disease and antiretroviral drug use in HIV-positive patients. *AIDS* **24**: 1667-1678, 2010
- 15) Alfano G, Cappelli G, Fontana F, et al.: Kidney disease in HIV Infection. *J Clin Med* **8**: 1254, 2019
- 16) Shiels MS, Pfeiffer RM, Gail MH, et al.: Cancer burden in the HIV-infected population in the United States. *J Natl Cancer Inst* **103**: 753-762, 2011
- 17) Long JL, Engels EA, Moore RD, et al.: Incidence and outcomes of malignancy in the HAART era in an urban cohort of HIV-infected individuals. *AIDS* **22**: 489-496, 2008
- 18) Chawki S, Ploussard G, Montlahuc C, et al.: Bladder cancer in HIV-infected adults: an emerging issue? case-reports and systematic review. *PLoS One* **10**: e0144237, 2015
- 19) Zhang M, Zhu Z, Xue W, et al.: Human immunodeficiency virus-related renal cell carcinoma: a retrospective study of 19 cases. *Infect Agent Cancer* **16**: 26, 2021
- 20) Corrigan KL, Wall KC, Bartlett JA, et al.: Cancer disparities in people with HIV: a systematic review of screening for non-AIDS-defining malignancies. *Cancer* **125**: 843-853, 2019

(Received on November 21, 2022)

(Accepted on May 24, 2023)