●症例報告●

臍帯血移植後にアデノウイルス出血性膀胱炎から尿管炎と水腎症を来したフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病の1男児例

熊谷 直憲^{*1}・小沼 正栄^{*1}・入江 正寛^{*1}・渡辺 庸平^{*1}・菅原 典子^{*1}
鎌田 文顕^{*1}・森本 哲司^{*1}・西村 秀一^{*2}・根東 義明^{*3}・土屋 滋^{*1}

(受付日：平成23年1月31日 採用日：平成23年2月10日)

要 旨

臍帯血移植後にアデノウイルス出血性膀胱炎から尿管炎と水腎症を来したフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病症例を経験した。7歳男児、フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病に対して臍帯血移植が行われた。生着が認められたが、移植後40日目より発熱、排尿痛、肉眼的血尿が認められた。画像検査で両側腎の腎盂拡張と右尿管の拡張および粘膜肥厚、膀胱粘膜の肥厚が認められた。尿よりアデノウイルスが分離培養されたため、アデノウイルス出血性膀胱炎から尿管炎と水腎症を来したと考えられた。リンパ球の増加とともに保存的療法にて臨床症状の改善が認められたが右腎の水腎症は残存し、レノシンチグラムでは右腎の排泄障害が認められた。腎機能に関しては長期的な経過観察が必要と考えられた。

^{*1}東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野

(〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1)

^{*2}国立病院機構仙台医療センター臨床研究部ウイルスセンター

^{*3}東北大学大学院医学系研究科医学情報学分野

A case of hydronephrosis and ureteritis due to adenovirus hemorrhagic cystitis following umbilical cord blood transplantation for Philadelphia-acute lymphoblastic leukemia

Naonori Kumagai^{*1}, Masaei Onuma^{*1}, Masahiro Irie^{*1},
Youhei Watanabe^{*1}, Noriko Sugawara^{*1}, Fumiaki Kamada^{*1},
Tetsuji Morimoto^{*1}, Hidekazu Nishimura^{*2},
Yoshiaki Kondo^{*3}, and Shigeru Tsuchiya^{*1}

^{*1}Department of Pediatrics, Tohoku University

^{*2}Department of Virology, Sendai Medical Center

^{*3}Department of Medical Informatics, Tohoku University

序 言

出血性膀胱炎は造血幹細胞移植後にときに遭遇する合併症であるが、炎症が上部尿路まで波及して尿路閉塞まで来すのはまれである。今回われわれは、臍帯血移植後にアデノウイルス出血性膀胱炎から尿管炎と水腎症を来したフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病症

表1 検査所見（移植後44日目）

血算		S-amy	22 IU/ℓ
WBC	4400 /μℓ	BUN	6 mg/dℓ
分画	Neu 62%	Cr	0.3 mg/dℓ
	Lym 11%	UA	2.4 mg/dℓ
	Eos 7%	TP	5.5 g/dℓ
	Bas 0%	Alb	3.1 g/dℓ
	Mo 17%	Na	137 mEq/ℓ
	Blast 0%	K	4.3 mEq/ℓ
RBC	301×10 ⁴ /μℓ	Cl	103 mEq/ℓ
Hb	9.5 g/dℓ	Ca	8.5 mg/dℓ
Ht	28.5 %	P	2.2 mg/dℓ
Plt	7.4×10 ⁴ /μℓ	CRP	5.8 mg/dℓ
生化学		尿検査	
T-Bil	0.5 mg/dℓ	蛋白	1 +
ALP	200 IU/ℓ	潜血	+-
γ GTP	39 IU/ℓ	赤血球	10~29/視野
GOT	30 IU/ℓ	白血球	100以上/視野
GPT	46 IU/ℓ	細菌	-
LDH	222 IU/ℓ	封入体細胞	陽性
ChE	185 IU/ℓ		

Key words : アデノウイルス
出血性膀胱炎
水腎症
尿管炎
造血幹細胞移植

図1 移植後経過

右腎 腎盂拡張 (+)

左腎 腎盂拡張 (-)

図2 腹部エコー (移植後43日目)

例を経験したので報告する。

症例提示

症例：7歳，男児。

家族歴，既往歴：特記すべきことはない。

主訴：発熱，腹痛，血尿。

現病歴：6歳9か月時に易疲労感，紫斑，微熱等をきっかけに各種検査からフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病と診断し，JPLSGのPh1-ALL04プロトコルに従い治療を開始した。治療への反応は良好で，寛解導入療法終了時にはFISH，PCRレベルで寛解に至った。施設都合でプロトコルを一部修正し，HLA一座不一致の臍帯血をドナーとして造血幹細胞移植を行った。前処置はTBI12Gy，エトポシド，シクロフォスファミドを用いた。移植後20日目に生着を認めた。

GVHDはGrade3，ステロイド治療で軽快した。しかしながら移植後40日目より発熱，下腹部痛，顕微的血尿が出現し，下腹部痛は次第に右側優位となった。

発症時身体所見：胸部聴診上は肺雑音や心雑音を聴取しなかった。腹部触診上正中中部から右下腹部にかけて圧痛を認めた。

発症時検査所見 (表1)：各種検査では軽度貧血，血小板減少，CRP陽性，尿蛋白，血尿，膿尿を認めた。

経過 (図1)：移植後43日目に腹部エコーを施行した (図2)。右腎盂の拡張を認めたが膀胱は十分には観察できなかった。この時点では尿路結石とそれに伴う水腎症を疑い鎮痛剤投与と輸液負荷，抗生剤投与等を行ったが症状の改善は認められなかった。

症状が続き，移植後46日目には肉眼的血尿が出現し排尿痛も認められ，クレアチニンも0.3から0.7へ次第に上

右腎 腎盂拡張 (+)

右尿管 拡張 (+)、肥厚 (+)

左腎 腎盂拡張 (+)

図3 腹部エコー (移植後52日目)

図4 腹部CT (移植後52日目)

右尿管が全長にわたり拡張、粘膜も肥厚している。膀胱粘膜の肥厚も認められる。

図5 レノシンチグラム (移植後162日目)
右腎の排泄障害を認める

表2 アデノウイルス出血性膀胱炎により尿管狭窄、水腎症を来した報告

	年齢／性別	基礎疾患	尿路系障害	治 療	転帰（死因）	文 献
1	15歳／男性	AML	両側水腎症，両側水尿管	支持療法	不変	花田ら ¹⁰⁾
2	14歳／男性	AML	右水腎症，右水尿管	支持療法，尿管拡張術	軽快	花田ら ¹⁰⁾
3	19歳／女性	AML	両側水腎症	γグロブリン	死亡（肺炎）	Hiraokaら ¹¹⁾
4	20歳／男性	ALL	水腎症	PGE1	有効	中世古ら ⁶⁾
5	39歳／女性	AML	水腎症	PGE1	有効	中世古ら ⁶⁾
6	35歳／男性	CML	水腎症	PGE1	不変	中世古ら ⁶⁾
7	20歳／男性	CML	水腎症	PGE1	一部有効	中世古ら ⁶⁾
8	25歳／男性	ALL	両側水腎症	左尿管切開拡張術，右尿管回腸全置換術	軽快	田近ら ¹⁾
9	38歳／男性	CML	両側水腎症	尿管カテーテル	軽快	福澤ら ¹²⁾
10	43歳／男性	CML	右水腎症	尿管バルン拡張術	記載なし	福澤ら ¹²⁾
11	17歳／男性	ALL	両側水腎症	ビダラビン，リバビリン，腎瘻，腎摘出術	死亡（MOF）	Mori ら ¹³⁾
12	47歳／男性	MDS	両側水腎症	尿管皮膚瘻	死亡（MOF）	黒川ら ⁹⁾
13	63歳／男性	AML	両側水腎症	尿管ステント	死亡	中嶋ら ¹⁴⁾
14	29歳／男性	悪性リンパ腫	右水腎症	尿管尿管吻合術	軽快	野村ら ¹⁵⁾
15	14歳／男性	MDS	両側水腎症	尿管ステント	記載なし	窪田ら ¹⁶⁾
16	57歳／女性	CML	左水腎症	尿管拡張術	記載なし	窪田ら ¹⁶⁾
17	38歳／男性	APL	両側水腎症	支持療法	死亡	中村ら ⁵⁾
18	54歳／女性	ALL	両側水腎症	支持療法	死亡（呼吸不全）	中村ら ⁵⁾
19	14歳／女性	AML	右水腎症	記載なし	記載なし	田中ら ³⁾
20	59歳／男性	リンパ腫	両側水腎症	ビダラビン，リバビリン，γグロブリン	軽快	田原ら ¹⁷⁾
本症例	7歳／男性	ALL	両側水腎症，右水尿管	支持療法，γグロブリン	軽快	

AML ; acute myeloid leukemia ALL ; acute lymphoblastic leukemia CML ; chronic myeloid leukemia MDS ; myelodysplastic syndrome
APL ; acute promyelocytic leukemia PGE1 ; prostaglandin E1 MOF ; multiple organ failure

昇したため移植後52日目に再度腹部エコーを施行した（図3）。右腎盂の拡張の増悪と右尿管の拡張および肥厚，左腎盂の拡張を認めた。膀胱は十分には観察できなかった。同日腹部CT検査を施行した（図4）。膀胱壁は全周性に肥厚し，両側の水腎症を認め右尿管粘膜は肥厚して水尿管・水腎症を呈しており，出血性膀胱炎，両側水腎症，右尿管炎と診断した。移植後44日目の尿からアデノウイルス11型が分離培養されたことが移植後56日目に判明したため，アデノウイルスにより出血性膀胱炎から尿管炎と水腎症を来したと考えられた。

保存的治療にて肉眼的血尿は移植後53日目に消失し排尿痛も軽快したが発熱は続いていたため移植後60日目よりγグロブリンの投与を行った。リンパ球の増加も認められ，移植後73日目には解熱し，顕微的血尿も消失し，クレアチニンも発症前値に低下した。しかしながら右腎の水腎症は残存していたため移植後162日目にレノシンチグラムを行った（図5）。左腎は正常パターンを示していたが，右腎は排泄低下型のパターンを示していた。外科的治療の必要性について泌尿器科にコンサルトしたが，造血幹細胞移植後間もないことから感染のリスクや自然軽快する可能性などを考慮し経過観察する方針とした。

その後は水腎症の増悪やクレアチニンの上昇等は認められず，白血病の再燃も認められず寛解を維持したまま移植後6か月で退院し，以後外来にて経過観察を行っている。

考 察

造血幹細胞移植後の出血性膀胱炎の発症率は10%前後されており，原因はアデノウイルスB群11型がもっとも多いとされる¹⁾。アデノウイルスは，ウイルス学的性質からA-Fの6亜群と51の血清型に分類される。初感染時には急性上気道炎，肺炎，咽頭結膜熱，流行性角結膜炎，腸炎など感染組織に特異的な臨床症状を引き起こし，初感染後一部のウイルスはリンパ節などに潜伏感染を起こす。免疫抑制状態では再活性化を起こすが，通常の化学療法などの際の免疫抑制状態では再活性化は起きず，造血幹細胞移植時等の高度な免疫抑制状態で高率にアデノウイルスの再活性化が起こるとされる²⁾³⁾⁴⁾。再活性化に伴い胃腸炎，肝炎，肺炎，膀胱炎等の感染症状を来すとされ，ときには播種性となり致死的な経過をたどることもある⁵⁾。

アデノウイルス出血性膀胱炎は膀胱粘膜や骨盤内の所属リンパ節など局所でのアデノウイルスの再活性化か

ら、または全身のウイルス血症に引き続き発症すると考えられている。臨床経過は極めて速く、頻尿、排尿時痛、顕微鏡的血尿がほぼ同時に出現し、翌日には肉眼的血尿に移行する²⁾。膀胱から炎症が逆行性に波及すると尿管炎やそれともなう通過障害から水腎症を来す場合があり、急性期の炎症が軽快した後に遅発性に尿管の瘢痕狭窄を引き起こすこともある⁶⁾。さらに進行すると急性壊死性尿管間質性腎炎に進展し致死的な経過をたどることがある⁵⁾。本症例では尿よりアデノウイルスが分離培養され、発熱、腹痛から排尿痛、肉眼的血尿へと急激に進行する経過をたどっており、アデノウイルス出血性膀胱炎における典型的な経過と考えられた。両側の腎臓に水腎症を認めたのは、膀胱粘膜の著しい肥厚から両側の膀胱壁内尿管の通過障害を来したためと考えられた⁷⁾。右腎の水腎症が左腎に比べ著しいのは、右尿管には膀胱から炎症が逆行性に波及し尿管炎を生じ通過障害を来したためと考えられた。また、急性期の症状が軽快したにもかかわらず右腎のみに水腎症が残存したのは、詳細な画像検査は行っていないが、尿管炎に罹患した右尿管には瘢痕狭窄を生じたためと考えられた。

アデノウイルス感染症からの回復にはリンパ球数の回復に伴う免疫能の再構築が重要であるとされる⁸⁾。出血性膀胱炎は対症的な保存的治療にて大部分は2～3週間で治癒するとされるが、免疫抑制剤の減量やγグロブリン投与、抗ウイルス剤としてリバビリン、ピダラビン、ガンシクロビル、シドフォビル等の投与、プロスタグランジン製剤の膀胱内直接注入等が行われることもある³⁾⁵⁾⁶⁾。重症化した場合、死亡までの経過は急峻であるため1～2週間の保存的治療で軽快しない場合には抗ウイルス剤の使用を考慮すべきとの意見もあるが⁵⁾、本邦においてこれらの薬剤は保険適応がない、国内未承認薬であるなどのため使用が困難である。また、尿路閉塞症状が著しい場合には尿管ステント留置、腎瘻カテーテル留置、尿管拡張術、尿路変更術などの外科的治療が必要となる場合もある¹⁾⁹⁾。本症例においては、当初保存的治療で経過を見ていたが臨床症状の改善に乏しくアデノウイルスが原因と判明してからも対症的な保存的治療しか行えなかったが、幸いにもリンパ球数の回復に伴い臨床症状の軽快がえられた。重症化し死亡する例も存在することから抗ウイルス剤などによる治療の必要性を判断する指標が必要と考えられ、また、本邦におけるアデノウイルスに対する抗ウイルス剤の使用状況の改善が望まれるところである。右腎の水腎症が残存しておりレノシンチグラムでは排泄障害が認められるため、永続的な腎機能障害をもたらす可能性も否定できない。造血幹細胞

移植後間もないことから感染のリスクや自然軽快する可能性などを考慮し経過観察する方針としたが、いずれ適切な時期に外科的治療を行わなければならない可能性も考えられた。

本症例のように造血幹細胞移植後にアデノウイルスによる出血性膀胱炎から尿管炎や水腎症を来した症例は、検索した範囲では、本邦では本症例を含めて21症例の報告があるのみである(表2)。報告例は少ないものの、腎機能障害を残した例や死亡例もあるため造血幹細胞移植後の出血性膀胱炎を診た場合には本症も念頭に置き診療にあたる必要があると考えられた。

ま と め

本症例ではフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病に対して臍帯血移植を行った後にアデノウイルス出血性膀胱炎から尿管炎と水腎症を来した。リンパ球の増加とともに保存的療法にて臨床症状の改善が認められたが、右腎の水腎症と排泄障害が残存しており腎機能に関しては長期的な経過観察が必要であると考えられた。

本稿の要旨は第20回東北小児腎臓病研究会、第45回日本小児腎臓病学会において発表した。

「日本小児腎臓病学会の定める基準に基づく利益に関する開示事項はありません。」

文 献

- 1) 田近栄司, 森下裕志, 山本 肇: 骨髄移植後に見られたアデノウイルス尿路感染による両側尿管狭窄. 臨泌 54: 539-541, 2000
- 2) 中沢洋三: 自家造血幹細胞移植に伴うアデノウイルス感染症. 小児外科 39: 1471-1479, 2007
- 3) 田中香織, 高山留美子, 堤 裕幸: 造血幹細胞移植患者におけるアデノウイルス, BK ポリオーマウイルスによる泌尿器感染症. 化学療法領域 24: 1498-1504, 2008
- 4) 八木澤隆: アデノウイルス感染症. 今日の移植 16: 374-378, 2003
- 5) 中村裕也, 大橋一輝, 中野夏子, 根本哲生, 船田信顕, 安藤稔: 造血幹細胞移植施行後のアデノウイルス感染性急性壊死性尿管間質性腎炎の解析. 日腎会誌 50: 1036-1043, 2008
- 6) 中世古知昭, 王 伯銘, 佐藤 宏, 趙 龍桓, 石井昭広, 池上智康, 木暮勝広, 深沢元晴, 横田 朗, 川野英一郎, 橋本真一郎, 門沢浩二, 西村美樹, 松浦康弘, 比留間潔, 中村博敏, 浅井隆善: 同種骨髄移植後遅発性出血性膀胱炎に対するprostaglandin E1膀胱内注入療法. 臨床血液 36: 728-734, 1995
- 7) 増田富士男, 東 陽一郎, 浅野晃司: 急性出血性膀胱炎に見られた腎盂リンパ管逆流. 泌尿紀要 38: 195-197, 1992
- 8) Heemskerk, B., Lankester, A.C., van Vreeswijk, T., Beersma, M. F.C., Claas, E.C.J., Veltrop-Duits, L.A., Kroes, A.C.M., Vossen, J.

- M.J.J., Schilham, M.W., and van Tol, M.J.D. : Immune reconstitution and clearance of human adenovirus viremia in pediatric stem-cell recipients. *JID* 191, 520-530, 2005.
- 9) 黒川真輔, 寺内文人, 小林 実, 森田辰男, 徳江章彦, 吉田こず恵, 山本千鶴, 佐久間裕司 : 骨髄移植後アデノウイルス11型尿路感染による両側尿管狭窄. *泌尿器外科* 17 : 257-259, 2004
 - 10) 花田良二, 柳沼章弘, 細谷静恵, 稲葉俊哉, 林 泰秀, 山本圭子 : 同種骨髄移植後アデノウイルス11型による遅発性出血性膀胱炎の経過の後に尿管狭窄を呈した2例. *臨床血液* 29 : 2379-2382, 1988
 - 11) Hiraoka A, H. Teshima, H. Mitsui, Y. Ohsuga, M. Nakagawa, H. Nakamura, H. Shibata, T. Masaoka, and S. Ishigami. : Ureteric obstruction after allogeneic bone marrow transplantation : an unusual complication. *Bone Marrow Transplant.* 4 : 449-451, 1989
 - 12) 福澤重樹, 杉野善雄, 岡 裕也, 岩村博史, 松井喜之, 小林真一郎, 竹内秀雄 : 骨髄移植後にアデノウイルス尿路感染症を伴い尿管狭窄を呈した2例. *泌尿器要* 47 : 694, 2001
 - 13) Mori T., T. Yoshihara, Y. Nishimura, M. Uchida, K. Katsura, Y. Kawase, I. Hatano, H. Ishida, T. Chiyonobu, Y. Kasubuchi, A. Morimoto, T. Teranuma, and S. Imashuku. : Acute renal failure due to adenovirus-associated obstructive uropathy and necrotizing tubulointerstitial nephritis in a bone marrow transplant recipient. *Bone Marrow Transplant.* 3 : 1173-1176, 2003
 - 14) 中嶋正和, 西山隆一, 池田浩樹, 玉置雅弘, 日裏 勝, 金岡俊雄, 林 正 : まれな水腎症の2例. *泌尿器外科* 19 : 296, 2006
 - 15) 野村威雄, 秦 聡孝, 中野大作, 佐藤文憲, 三股浩光 : 同種骨髄移植後アデノウイルス感染症による遅発性出血性膀胱炎に発症した尿管狭窄に対して腹腔鏡下尿管尿管吻合術を施行した1例. *Jap J Endourol ESWL* 20 : 145, 2007
 - 16) 窪田徹矢, 吉田一樹, 中町 裕, 大木健正 : アデノウイルス尿管炎によって生じた尿管狭窄の2例. *成田赤十字病院誌* 10 : 34-37, 2007
 - 17) 田原研一, 横濱章彦, 関上智美, 馬渡桃子, 大崎洋平, 斉藤貴之, 半田 寛, 松島孝文, 塚本憲史, 野島美久 : 自家末梢血幹細胞移植後アデノウイルスによる出血性膀胱炎, 腎障害, ウイルス血症および血球貪食症候群をきたしたマントル細胞リンパ腫の一例. *Kitakanto Med J* 59 : 75-76, 2009

A case of hydronephrosis and ureteritis due to adenovirus hemorrhagic cystitis following umbilical cord blood transplantation for Philadelphia-acute lymphoblastic leukemia

*¹Department of Pediatrics, Tohoku University

*²Department of Virology, Sendai Medical Center

*³Department of Medical Informatics, Tohoku University

Naonori Kumagai*¹, Masaei Onuma*¹, Masahiro Irie*¹, Youhei Watanabe*¹, Noriko Sugawara*¹,
Fumiaki Kamada*¹, Tetsuji Morimoto*¹, Hidekazu Nishimura*², Yoshiaki Kondo*³, Shigeru Tsuchiya*¹

Adenovirus cystitis is a rare complication of hematopoietic stem cell transplantation and rarely induces inflammation of the upper urinary tract and hydronephrosis. Obstruction of the urinary tract may cause renal impairment. Herein, we describe the case of a 7-year-old boy who developed hydronephrosis and ureteritis due to adenovirus hemorrhagic cystitis following umbilical cord blood transplantation for Philadelphia-acute lymphoblastic leukemia (Ph-ALL). Although he completely recovered from the clinical symptoms of cystitis, MAG3 renoscintigraphy revealed obstruction pattern of right kidney.

The patient was diagnosed as having Ph-ALL at 7 years of age ; he underwent umbilical cord blood transplantation after chemotherapy. Conditioning regimen included total body irradiation (12 Gy), etoposide, and cyclophosphamide. Successful graft preservation was noted at the 20th day after transplantation. The patient showed fever, macrohematuria, and progressive micturition pain at the 43rd day after transplantation. He received supportive care, but the symptoms persisted. Serum creatine level increased gradually. At the 52nd day of transplantation, abdominal ultrasonography and abdominal computed tomography showed bilateral hydronephrosis, dilatation of the right ureter, and wall thickening of the whole bladder. Adenovirus was isolated from the urine sample at the 44th day after transplantation. Imaging study and culture test suggested hemorrhagic cystitis and ureteritis due to adenovirus infection. At the 73rd day of transplantation, the patient showed complete recovery from the clinical symptoms, and his serum creatine level returned to normal as the number of lymphocytes increased. However, right hydronephrosis remained. MAG3 renoscintigraphy revealed obstruction pattern of right kidney. The patient did not receive invasive therapy because of the expectancy of spontaneous relief of obstruction and the risk of infection. Currently, his renal function is being closely observed.

Key words : Adenovirus, hemorrhagic cystitis, hydronephrosis, ureteritis, hematopoietic stem cell transplantation