症例報告

移植腎機能廃絶を免れた 生体腎移植後 BK ウイルス腎症の 1 例

安藤 忠助 織部 智哉 森 健一 渋谷 忠正
野村 威雄 佐藤 文憲 三股 浩光
大分大学医学部腎泌尿器外科学講座

キーワード : BK ウイルス腎症, 尿細胞診, 免疫抑制剤
〈要旨〉

正常人の 9 割以上に感染し無症候性に経過する BK ウイルス (BKV) は腎移植後の免疫抑制療法下の 5~20% の患者に再活性化をきたし BKV 腎症 (BKN) を起こす。その 50~80% の症例で移植腎機能廃絶をきたすため注意を要する疾患である。今回、免疫抑制剤管理にて移植腎機能廃絶を回避した BKN の 1 例を経験したので報告する。症例は PCK による CRF で血液透析歴 10 年の 63 歳、男性。妻をドナーとする ABO 適合右腸骨下生体腎移植施行。免疫抑制剤はタクロリムス (Tac), ミコフェノール酸モフェチル (MMF), メチルプレドニゾロン (MP), バシリキシマブ (Basi) の 4 剤併用通常プロトコールで導入した。術後経過は良好で術後 14 日目に sCr 0.98 mg/dL で退院。Tac trough : 7~10 ng/mL, MMF 1,500 mg/日, MP 4 mg/日で維持し月に 1 回尿細胞診を施行していた。術後 5 か月目で倦怠感, 尿量減少を自覚しエコーにて拡張期移植腎血流途絶, sCr 1.46 mg/dL であり緊急入院となった。精査の結果ドナー特異抗体 (DSA) 陰性, CMV 陰性, 尿細胞診にてデコイ細胞検出, 血中 BK ウイルス DNA 陽性, 移植腎生検にて急性拒絶, BKN との診断であった。経済的な理由によりシドフォビル治療は行えず, 病理結果を踏まえて MP パルス療法, グロブリン投与, 投与の後に Tac trough : 3~5 ng/mL に下げ, MMF を減量, ミゾリピン (MZ) に変更し最終的には MZ も中止した。グスペリムス塩酸塩 (DSG) 投与後 sCr は一時 6.2 mg/dL まで上昇したが MZ 中止後徐々に低下し, 術後 12 か月目の現在, 尿細胞診にてデコイ細胞は陰性化し sCr 1.7 mg/dL で現在安定している。BKN に対する確立された治療法がないため, 早期発見と早期免疫抑制剤の減量が基本といわれている。自験例のように BKN による高度腎機能障害を生じて免疫抑制剤管理で移植腎機能廃絶が回避できる症例があることが示唆された。また疾患特異性は低いものの, エコー所見は BKN の臨床経過とも相関があり疾患の状態把握に有用と思われた。

Successful avoidance of renal allograft loss by intensive monitoring of immunosuppression after BK virus-associated nephropathy

Tadasuke Ando, Tomoya Oribe, Ken-ichi Mori, Tadamasa Shibuya, Takeo Nomura,
Fuminori Sato and Hiromitsu Mimata
Oita University, Faculty of Medicine, Urology

Key words : BK virus-associated nephropathy, urine cytology, immunosuppression
〈Abstract〉

BK virus-associated nephropathy (BKN) has emerged as an important cause of allograft loss in renal transplant recipients. However, effective anti-viral treatment strategies are poorly defined. The control of viral infection is tentatively obtained by means of a reduction in immunosuppression. We report a case of successful avoidance of renal allograft loss by the intensive monitoring of immunosuppression after BKN. BK viremia is the first sign of active virus replication and progression to BK viremia appears to be a prerequisite for the development of BKN. Periodical urine cytology, ultrasonography and intensive monitoring of immunosuppression are very important for early diagnosis and the proper control of renal transplant recipients against BK virus infection.

安藤 忠助 大分大学医学部腎泌尿器外科学講座 〒 879-5593 大分県由布市挾間町医大が丘 1-1
Tadasuke Ando Tel : 097-586-5893 Fax : 097-586-5899

〔受付日 : 2011 年 5 月 10 日, 受理日 : 2011 年 9 月 27 日〕

緒 言

免疫抑制剤の進歩に伴い腎移植の成績も向上している。その恩恵の反面、強力な免疫抑制剤の普及に伴い BK ウイルス (BKV) の問題が顕著化し、BKV 腎症 (BKN) による移植腎機能廃絶が問題となっている。今回、血清クレアチニン値 (sCr) が 6.2 mg/dL まで上昇したものの免疫抑制剤管理にて移植腎機能廃絶を免れた生体腎移植後 BKN の 1 例を経験したので報告する。

I. 症 例

63 歳、男性。

家族歴：多発性嚢胞腎疾患 (PCK) の家族歴あり。

既往歴：PCK による CRF で血液透析歴 10 年。2010 年 2 月、移植床確保目的に右腎摘除術施行。

現病歴：2010 年 4 月、58 歳の妻をドナーとする血液型適合右腸骨下生体腎移植施行。免疫抑制剤はタクロリムス (Tac) (target trough 7~10 ng/mL), ミコフェノール酸モフェチル (MMF) 2,000 mg/日, メチルプレドニゾロン (MP), バシリキシマブ (Basi) の 4 剤併用通常プロトコールで導入した。術後経過は良好で術後 14 日目の sCr 0.98 mg/dL, 蛋白尿陰性, 移植腎針生検で特記事項なく退院した。Tac trough: 7~10 ng/mL, MMF 1,500 mg/日, MP 4 mg/日で免疫抑制を維持し月に 1 回尿細胞診を施行していた。術後 1 か月目に带状疱疹の治療目的に一時的に MMF を中止し, アシクロビルとグロブリンを投与して治癒した。術後 3 か月目より尿細胞診でデコイ細胞が検出されたが sCr 1.03 mg/dL と著変なく, エコー所見にも変化がないため免疫抑制剤を漸減しながら経過観察していた。術後 5 か月目で倦怠感, 尿量減少を自覚しエコーにて拡張期移植腎血流途絶, sCr 1.46 mg/dL と移植腎機能低下を認め緊急入院となった。

入院時現症：身長 161 cm, 体重 53 kg (通常より 1.0 kg 増加), 血圧 130/72 mmHg, 脈拍 70 回/分, 体温 36.7℃, 下肢に軽度の浮腫を認めた。

入院時検査成績：検尿で尿蛋白陽性であり, 血液生化学検査では sCr 1.46 mg/dL, BUN 30.8 mg/dL といった腎機能障害を示唆する以外に特記事項なし。

入院後経過：精査の結果 flow Panel Rreactive Antibody にて donor specific antibody 陰性, CMV アンチゲネミア陰性, 尿細胞診にてデコイ細胞検出 (図 1), 血中より BKV-DNA 検出 (コピー数は検査できず),

図 1 尿細胞診にてデコイ細胞を認める (矢印)

移植腎生検 (図 2a, b) にて顕著な単核球浸潤と尿細管炎を認め, また尿細管上皮細胞には SV40T 陽性細胞が散見され病理学的には急性拒絶反応 (acute T-cell-mediated rejection I B, t3i2g0v0) および BKN との結果であった。ただし当初は急性拒絶反応が主病態との病理診断であったため MP パルス療法, グロブリン投与, グスペリムス塩酸塩 (DSG) 投与を行ったが DSG 投与後 sCr は一時 6.2 mg/dL まで上昇した。同じ病理検体でも別の病理医は BKN が主病変と診断したため徐々に Tac trough: 3~5 ng/mL に下げ, MMF を減量, ミゾリビン (MZ) に変更し最終的には MZ も中止した。その後徐々に sCr は低下し, 術後 12 か月目の現在, 尿細胞診にてデコイ細胞は陰性化, 血中 BKV-DNA は陰性化し sCr 1.7 mg/dL であり現在も経過は安定している。なお経済的な理由によりシドフォビルの投与は行えなかった。

治療経過および移植腎エコー所見経過を図 3, 図 4 に示す。

II. 考 察

正常人の 7~9 割に感染し無症候性に経過する BKV は腎移植後の免疫抑制療法下の 5~20% の患者に再活性化をきたし BKN を起こす^{1~7)}。その 30~80% の症例で移植腎機能廃絶をきたすといわれ, 特に移植腎機能廃絶率が他の要因に比して高いため BKN は移植腎機能廃絶の重要な危険因子の一つと考えられている^{1~7)}。BKV の再活性化に関与する因子としてはドナーからの持ち込み, 強力な免疫抑制, 高齢レシピエントなどがあげられる。

BKN の診断と治療における問題点は, ① 診断が難しいケースがある点, ② 確立された治療法がない点の

図 2 移植腎生検標本

- a：腎間質内への単核球浸潤と尿路上皮に SV40 陽性細胞の混在を認める．SV40 染色×40
 b：尿細管細胞に SV40 陽性細胞を認める．SV40 染色×400

図 3 臨床経過

2点である。BKV感染はBKV尿症、BKV血症、BKNと進行し、その検出率は尿中で20～40%、血中で5～20%であり、BKN発症は5～20%と報告されている¹⁻⁷⁾。それぞれの検出法として尿細胞診によるデコイ細胞検出や尿中BKV-PCR、血中BKV-PCR (1.0×10^4 copies/mL以上で陽性)は検査の一助となるが、確定診断は移植腎生検で行われる。移植患者の半数近くに及ぶBKV陽性例からBKN発症例をスクリーニングすることは非効率的と考えられるが、BKNに先

駆けて尿中デコイ細胞が陽性になることから尿細胞診は重要である。BKV尿症、BKV血症、BKNと進行するにつれて治療無効例が増加し腎機能予後に影響するため少なくとも定期的に尿中デコイ細胞をスクリーニングし陽性になった時点で免疫抑制剤の減量を行いながらモニタリングをすることが必要と考えられる。特に診断時のsCrが2.2 mg/dL以上の症例は移植腎機能の予後が不良との報告¹⁻⁴⁾もあり、尿中デコイ細胞が陽性例でsCrが上昇するようなことがあれば至急

図 4 移植腎エコー推移

に移植腎針生検を行うべきである。BKN の病態は BKV による尿細管間質性腎炎とそれによる線維化で BKN の 50% で t1, t2 程度の尿細管炎を合併するといわれており拒絶反応との混在や鑑別が難しく自験例のように診断の遅れや治療の誤りが生じているのが現状である。移植腎間質に浸潤しているリンパ球が (CD20 陽性) B 細胞優位であれば BKN が疑われるといった所見も含めて総合的に判断するべきと考える。自験例でも急性拒絶と BKN の混在と病理診断されたが臨床経過より最終的には BKN が主病態と考えられた。治療としてはシクロスポリン (CyA) と Tac, MMF と MZ について免疫抑制剤のさまざまな比較検討の報告^{1-4,6)}がされているが結論はまだ出ていない。また antimicrobial agent として Vidarabine, Ciprofloxacin, Leflunomide, 低用量の cidofovir などが有効といった報告¹⁻⁶⁾があるがいずれも少数例の報告にすぎず、また本邦では認可されていないものも含まれている。また海外のグロブリン製剤に BKV の中和活性も持つ抗体が含まれているといった報告⁷⁾があるが、本邦でのグロブリンでも検討がないため現状では BKV 尿症の時点でできるだけ早期に免疫抑制剤を減量する以外に確立した治療法がない。

自験例では sCr 6.2 mg/dL まで悪化したが、免疫抑制剤の減量が続けることで BKN による移植腎機能廃絶を免れることが可能であったが、移植後に带状疱疹を発症していることも考慮して過免疫抑制状態であったと考えられ反省させられる症例であった。ただし治療に難渋する症例であっても厳重に管理し続けることが重要と考えられた。

日常診療において簡便に病態把握をすることが求められるが超音波法による収縮期最高流速 (PSV) - 末

期拡張期血流速 (EDV)/PSV で求められる RI は腎実質の線維化や腎実質障害を反映することで知られている⁸⁾。RI の上昇、すなわち EDV 低下は単独では確定診断をすることはできない (疾患特異性は低い) が、自験例のように BKN においても臨床経過と関連する超音波所見でありリアルタイムでの病態把握に非常に有用なものであった。したがって腎移植後に EDV 低下を認めた場合、BKN を鑑別疾患にあげるべきとも考えられた。移植後は定期的に尿細胞診によるデコイ細胞の有無を確認し、可能な限り BKV 尿症の時点で免疫抑制剤を減量し BKN への進行を防ぐことが重要と考えられる。また BKN に進行した場合もエコーや尿細胞診により厳重に管理し続け、必要に応じて複数の病理医に診断を求めることも重要と考えられた。

文献

- 1) 中野敏昭：BK ウイルス腎症を発症し移植腎機能廃絶に至った 2 例。腎移植症例集 2009. 120-122, 日本医学館, 福岡, 2009
- 2) 藤方史郎：BK ウイルス腎症を起こした腎移植患者に対しシドフォビルを投与した 2 例。腎移植症例集 2009. 123-125, 日本医学館, 愛媛, 2009
- 3) 小林真史：生体腎移植後の BK ウイルス腎症に対し cidofovir が著効した 1 例。腎移植症例集 2010. 114-118, 日本医学館, 千葉, 2010
- 4) 斉藤 満：BK ウイルス腎症の 3 例。腎移植症例集 2010. 118-121, 日本医学館, 秋田, 2010
- 5) Namba Y, Moriyama T, Kyo M, Imamura R, Shi Y, Ichimaru N, Oka K, Takahara S, Okuyama A : Prevalence, characteristics, and outcome of BK virus nephropathy in Japanese renal transplant patients : analysis in protocol and episode biopsies. Clin Transplant 19 : 97-101, Osaka, 2005

- 6) Brennan DC, Agha I, Bohl DL, Schnitzler MA, Hardinger KL, Lockwood M, Torrence S, Schuessler R, Roby T, Gaudreault-Keener M, Storch GA : Incidence of BK with Tacrolims Versus Cyclosporine and Impact of Preemptive Immunosuppression Reduction. Am J Transplant 5 : 582-594, Washington, 2005
- 7) Randhawa PS, Schonder K, Shapiro R, Farasati N, Huang Y : Polyomavirus BK Neutralizing Activity in Human Immunoglobulin Preparations. Transplantation 89 : 1462-1465, Pittsburgh, 2010
- 8) Radermacher J, Chavan A, Bleck J, Vitzthum A, Stoess B, Gebel MJ, Galanski M, Koch KM, Haller H : Use of Doppler ultrasonography to predict the outcome of therapy for renal artery stenosis. N Engl J Med 344 : 410-417, 2001