
生体腎移植後に BK ウィルス腎症を発症した 3 例

高山孝一郎、齋藤 満、奈良健平、神田壮平、千葉修治、三浦喜子
沼倉一幸、小原 崇、鶴田 大、成田伸太郎
堀川洋平、土谷順彦、佐藤 滋^{*}、羽瀨友則
秋田大学大学院医学系研究科腎泌尿器科学講座
秋田大学医学部腎置換医療学講座^{*}

Three cases of BK virus nephropathy after living kidney transplantation

Koichiro Takayama, Mitsuru Saito, Taketoshi Nara, Sohei Kanda, Syuji Chiba,
Yoshiko Miura, Kazuyuki Numakura, Takashi Obara, Hiroshi Tsuruta,
Shintaro Narita, Yohei Horikawa, Norihiko Tsuchiya,
Shigeru Satoh^{*}, Tomonori Habuchi
Department of Urology and Renal Replacement Therapy^{*},
Akita University Graduate School of Medicine

< 緒 言 >

BK ウィルス腎症は、発症率こそ低いものの移植腎機能不全の原因として最も問題となっている疾患の一つである。今回、治療に難渋した BK ウィルス腎症の 3 例を経験したので若干の文献的考察を交えて報告する。

< 症例・1 >

61 歳男性。慢性糸球体腎炎による慢性腎不全で 2002 年 7 月に血液透析導入。2007 年 9 月に妻をドナーとする血液型適合生体腎移植を施行。免疫抑制剤はタクロリムス (FK)、ミコフェノール酸モフェチル (MMF)、ステロイド (PSL)、バシリキシマブ (Bx) の 4 剤併用通常プロトコールで導入した。術後 1 ヶ月でのプロトコール生検 (図 1 ①) では Borderline change の所見を認め PSL のセミパルス療法を施行。血清クレアチニン (S-Cr) 値 0.89 mg/dl で退院。

退院後 S-Cr が徐々に上昇し、術後 163 病日で S-Cr 1.63 mg/dl にまで上昇 (図 1)。移植腎生検 (図 1 ②) を施行し急性 T 細胞性拒絶反応 (type IB) の診断で、PSL パルス療法および塩酸グスペリムス (DSG) 投与を行った。しかし S-Cr はむしろ上昇。尿沈査でウィルス感染細胞が検出され、この時点で初めて BK ウィルス腎症を疑った。尿細胞診で decoy cell が検出され、血中 BK ウィルス PCR 測定も陽性と判定され、回帰的に移植腎生検標本を見直したところ急性 T 細胞性拒絶反応と BK ウィルス腎症の混在と再診断 (後日、抗 SV40 抗体陽性と判明：図 2)

し、MMF を中止した。その後、術後 192 病日に S-Cr 2.35 mg /dl とさらに上昇したため移植腎生検 (図 1 ③) を施行。拒絶反応はやや鎮静化していたが BK ウィルス腎症増悪と判断し FK を中止した。一旦 S-Cr の低下をみたが再び上昇したため移植腎生検 (図 1 ④) を施行したところ、SV40 染色での尿細管上皮の核の染まりは軽減したものの拒絶反応増悪と判断。その後、抗拒絶治療として PSL パルス療法を計 3 回施行。またミゾリピン (MZ) を開始し FK を再開した。その後は S-Cr 3.5 mg /dl 前後で安定し現在外来で経過観察中である。

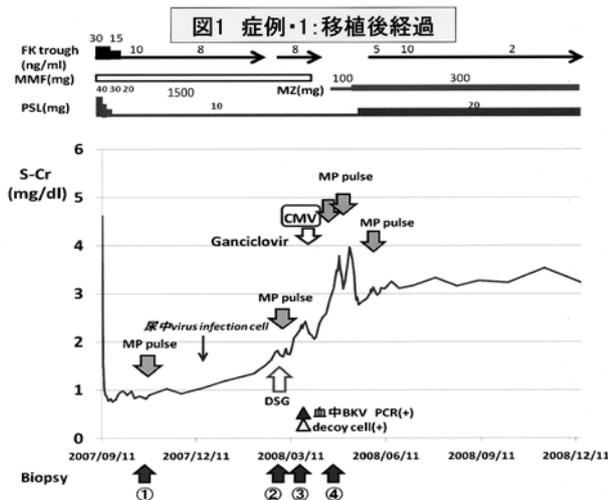


図 1. 症例・1 の移植後臨床経過

FK: タクロリムス、MMF: ミコフェノール酸モフェチル、MZ: ミゾリピン、PSL: プレドニゾロン、S-Cr: 血清クレアチニン、MP: メチルプレドニゾロン、CMV: サイトメガロウイルス、DSG: 塩酸ゲスベリムス、BKV: BK ウィルス、PCR: polymerase chain reaction

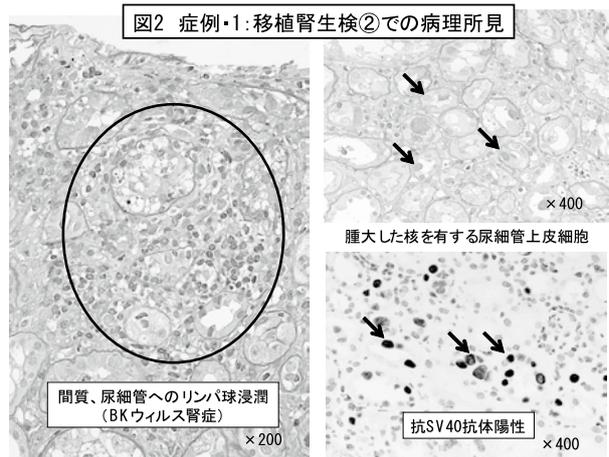


図 2. 症例・1、移植腎生検②での病理所見

< 症例・2 >

41 歳男性。IgA 腎症による慢性腎不全で 1995 年に腹膜透析導入、2002 年からは血液透析を併用していた。2008 年 1 月に父をドナーとする血液型適合生体腎移植を施行。免疫抑制剤は FK、MMF、PSL、Bx の 4 剤併用通常プロトコールで導入。術後 1 カ月でのプロトコール生検 (図 3 ①) では問題なく S-Cr 1.05 mg /dl で退院。

外来経過観察中、尿沈査でウィルス感染細胞を、また尿細胞診で decoy cell を認めた (図 3)。術後 195 日目に S-Cr 1.73 mg /dl と上昇したため移植腎生検 (図 3 ②) を施行したところ、急性 T 細胞性拒絶反応 (type IB) と BK ウィルス腎症の混在と診断。血中 BK ウィルス PCR 測定も陽性であった。まず BK ウィルス腎症に対する加療として MMF を中止し ciprofloxacin を投与、抗拒絶治療として PSL パルス療法を施行。その後 MZ を開始し PSL 漸減などの調整を行うも S-Cr は上昇。移植腎生検 (図 3 ③) では拒絶反応はやや鎮静化していたが BK ウィルス腎症は不変と判断。その後も免疫抑制剤の調整や PSL パルス療法など行うも治療に反応せず、術後 284 病日に移植腎機能喪失。血液透析再導入となった。

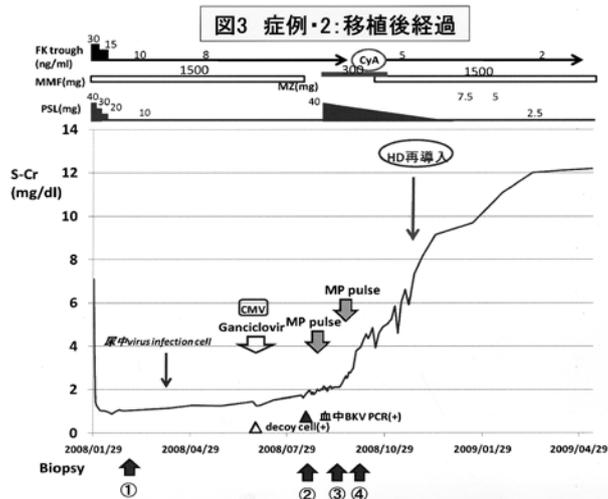


図3. 症例・2の移植後臨床経過
CyA：シクロスポリン、HD：血液透析

<症例・3>

54歳男性。糖尿病性腎症による慢性腎不全と診断され、2009年3月に妻をドナーとする pre-emptive 血液型適合生体腎移植を施行。免疫抑制剤はFK、MMF、PSL、Bxの4剤併用通常プロトコールで導入。術後1カ月でのプロトコール生検（図4①）では問題なくS-Cr 1.22 mg/dlで退院。

外来経過観察中、尿沈査でウイルス感染細胞を認めた直後の術後76病日にS-Cr 2.13 mg/dlと上昇を認めたため、BKウイルス腎症を疑い移植腎生検（図4②）を施行。BKウイルス腎症と診断した。MMFを中止し、ciprofloxacinを投与するもS-Cr 2.85 mg/dlまで上昇。移植腎生検（図4③）ではBKウイルス腎症の所見に改善がみられなかった。次にガンマグロブリン5gを3日間投与（intravenous immunoglobulin; IVIG）し、抗ウイルス薬であるVidarabine 300mgを5日間経静脈投与したところ、S-Cr 2.24 mg/dlと低下し臨床的に治療効果ありと判断、IVIGとVidarabine投与を再度行った。術後140病日の移植腎生検（図4④）ではBKウイルス腎症所見の改善を認め、S-Crも1.89 mg/dlと低下。現在、外来で経過観察中である。

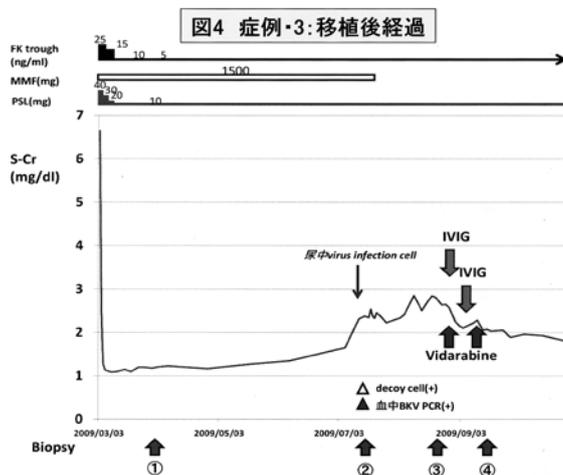


図4. 症例・3の移植後臨床経過
IVIG：免疫グロブリン投与

<考 察>

BK ウィルスはパポバウイルス科ポリオーマウイルスに属する直径 30 ～ 50 nm の小型環状二重鎖 DNA ウィルスである。BK ウィルスは主に幼児期に不顕性感染し尿路上皮系細胞に潜伏する。成人の 80 - 90% は BK ウィルスに対する抗体を保有しているとされるが、免疫抑制状態下にある腎移植患者の尿路上皮では再活性化し尿細管・間質病変を引き起こして移植腎機能障害をもたらすことがある。BK ウィルス腎症は腎移植患者全体の約 5% に発症すると報告¹⁾され、その約半数が移植腎廃絶に至る²⁾といわれている。当科ではこれまでに 197 例に腎移植療法を施行してきたが、そのうちの 1.5% (3 例) に BK ウィルス腎症を認め、その発症時期は移植後平均 147 日 (55-195 日) で、33%(3 例中 1 例) が移植腎廃絶に至っている。

BK ウィルス腎症の診断は、移植腎機能障害、尿細胞診での decoy cell 検出、尿・血中 BK ウィルス PCR 陽性、などが診断の補助となるが、確定診断は移植腎生検で行われる。スリガラス状で顆粒状封入体を含む腫大した核をもつ尿細管上皮細胞 (図 2) が認められ、尿細管上皮細胞核は抗 SV40 抗体染色陽性 (図 2) となる。電子顕微鏡では核内に整然と配列したウィルス粒子を確認できる。

BK ウィルス腎症発症の危険因子としては、1990 年代半ばから BK ウィルス腎症症例が増加した³⁾ こと、拒絶治療後や FK・MMF 併用例での発症が多い⁴⁾ ことなどから、免疫抑制の強さが発症に関与しているのではという推察がある一方、強力な免疫抑制療法を要する免疫学的ハイリスク症例で発症例が多いという報告は見られず、興味深い。また TAC base regimen は CyA base regimen よりも BK ウィルス腎症の発症リスクが高い⁵⁾、維持期の BK ウィルス腎症の発症には FK trough level、PSL dose が関連し、MMF dose は関連がない⁶⁾ などとする報告もあるが、どの免疫抑制剤がもっとも関与しているのか、については一定の見解は得られていない。

治療としては、免疫抑制剤の減量および変更、Cidofovir (± IVIG)⁷⁾ や、Vidarabine⁸⁾、Ciprofloxacin⁹⁾、Leflunomide¹⁰⁾ などの投与が有効とする報告が散見されるがいずれも少数例の報告にすぎない。また Mayr らは BK ウィルス腎症の 5 ～ 20% で尿細管炎を合併すると報告¹¹⁾ しており、その場合マネジメントが困難であることを述べている。Evidence のある、有効な治療法は未だ確立されていないのが現状である。

当科の症例では、症例・1:免疫抑制剤減量・変更 (MMF ↓⇒ MMF 中止、MZ へ)、症例・2:免疫抑制剤減量・変更、ciprofloxacin 投与、症例・3:免疫抑制剤減量・変更、ciprofloxacin 投与、IVIG + Vidarabine、という治療を施行した。臨床的に明らかに反応したと実感できたのは症例・3 での IVIG + Vidarabine 投与であったが、その時期に免疫抑制剤の減量・変更の効果が遅れて出現してきた可能性は否定できず、IVIG + Vidarabine 投与が最も効果的であったかどうかは不明である。しかしそれ以前に BK ウィルス腎症を 2 例経験していたことで 3 例目では比較的早期に BK ウィルス腎症を疑うことができ、診断・治療できたことが良好な結果に繋がった可能性はある。

BK ウィルス腎症はできるだけ早く診断し治療の選択肢を増やしておくことが重要と考える。状況に応じて臨機応変に対応し、国内未承認薬である Cidofovir など使用できるよう準備しておくべきかもしれない。

<結 語>

生体腎移植後に BK ウィルス腎症を発症した 3 例を経験した。BK ウィルス腎症と拒絶反応との鑑別は困難であり、治療に難渋した。

参 考 文 献

- 1) Ramos E, Drachenberg CB, Papadimitriou JC, Hamze O, Fink JC, Klassen DK, Drachenberg RC, Wiland A, Wali R, Cangro CB, Schweitzer E, Bartlett ST, Weir MR. Clinical course of polyoma virus nephropathy in 67 renal transplant patients. *J Am Soc Nephrol* 13: 2145-2151, 2002.
- 2) Egli A, Binggeli S, Bodaghi S, Dumoulin A, Funk GA, Khanna N, Leuenberger D, Gosert R, Hirsch HH. Cytomegalovirus and polyomavirus BK posttransplant. *Nephrol Dial Transplant* 22 Suppl 8:viii72-viii82, 2007, Erratum in: *Nephrol Dial Transplant* 23: 426, 2008.
- 3) Hirsch HH, Knowles W, Dickenmann M, Passweg J, Klimkait T, Mihatsch MJ, Steiger J. Prospective study of polyomavirus type BK replication and nephropathy in renal-transplant recipients. *N Engl J Med* 347: 488-496, 2002.
- 4) Barri YM, Ahmad I, Ketel BL, Barone GW, Walker PD, Bonsib SM, Abul-Ezz SR. Polyoma viral infection in renal transplantation: the role of immunosuppressive therapy. *Clin Transplant* 15: 240-246, 2001.
- 5) Hirsch HH, Randhawa P; AST Infectious Diseases Community of Practice. BK virus in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 9 Suppl 4:S136-146, 2009.
- 6) Manitpisitkul W, Drachenberg C, Ramos E, Munivenkatappa R, Philosophe B, Klassen D, Haririan A. Maintenance immunosuppressive agents as risk factors for BK virus nephropathy: a case-control study. *Transplantation* 88: 83-88, 2009.
- 7) Vats A, Shapiro R, Singh Randhawa P, Scantlebury V, Tuzuner A, Saxena M, Moritz ML, Beattie TJ, Gonwa T, Green MD, Ellis D. Quantitative viral load monitoring and cidofovir therapy for the management of BK virus-associated nephropathy in children and adults. *Transplantation* 75: 105-112, 2003.
- 8) Purighalla R, Shapiro R, McCauley J, Randhawa P. BK virus infection in a kidney

-
- allograft diagnosed by needle biopsy. *Am J Kidney Dis* 26: 671-673, 1995.
- 9) Koukoulaki M, Apostolou T, Hadjiconstantinou V, Drakopoulos S. Impact of prophylactic administration of ciprofloxacin on BK polyoma virus replication. *Transpl Infect Dis* 10: 449-451, 2008.
- 10) Williams JW, Javaid B, Kadambi PV, Gillen D, Harland R, Thistlewaite JR, Garfinkel M, Foster P, Atwood W, Millis JM, Meehan SM, Josephson MA. Leflunomide for polyomavirus type BK nephropathy. *N Engl J Med* 352: 1157-1158, 2005.
- 11) Mayr M, Nickleit V, Hirsch HH, Dickenmann M, Mihatsch MJ, Steiger J. Polyomavirus BK nephropathy in a kidney transplant recipient: critical issues of diagnosis and management. *Am J Kidney Dis* 38:E13, 2001.