
腎移植後Varicella Zoster Virus感染症の危険因子

齋藤 満^{*, **}、佐藤 滋^{***}、沼倉一幸^{*}、黄 明国^{*}、鶴田 大^{*}、
秋濱 晋^{*}、井上高光^{*}、成田伸太郎^{*}、土谷順彦^{*}、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^{*}、
秋田大学医学部附属病院 血液浄化療法部^{**}、
秋田大学医学部附属病院腎疾患先端医療センター^{***}

Reactivation of Latent Varicella Zoster Virus in Adult Kidney Transplant Recipients under the Current Immunosuppressive Protocol; Incidence and Risk-Factor Analysis

Mitsuru Saito^{*, **}, Shigeru Satoh^{***}, Kazuyuki Numakura^{*}, Mingguo Huang^{*},
Hiroshi Tsuruta^{*}, Susumu Akihama^{*}, Takamitsu Inoue^{*}, Shintaro Narita^{*},
Norihiro Tsuchiya^{*}, and Tomonori Habuchi^{*, **}
Department of Urology, Akita University Graduate School of Medicine^{*},
Division of Blood Purification, Akita University Hospital^{**},
Center of Advanced Treatment for Kidney Disease, Akita University Hospital^{***}

緒言

近年、免疫抑制療法が進歩して移植成績が著しく改善した一方、過剰免疫抑制に伴う日和見感染症も問題となっている。Varicella Zoster Virus (VZV) 感染症は比較的頻度の高い日和見感染症であるが、Basiliximab導入以降の近代的免疫抑制プロトコール¹⁾下における、その発症頻度、危険因子は明らかとなっていない。

対象と方法

対象は2004年7月以降に当院で生体腎移植を施行し、半年以上フォローされているレシピエント170例。移植前に抗VZV-IgG抗体が陰性であった症例を1例認め、ワクチン接種を施行したが抗体が形成されなかった。リスクを説明し患者の同意を得た上で腎移植を施行。観察期間中はVZV感染症を発症しなかった。

水痘 (n = 3、うち1例は带状疱疹を合併) または带状疱疹 (n = 17) と診断された症例をVZV感染群 (n = 20) とし、非感染群 (n = 150) と比較してVZV感染症の危険因子を検討した。当院での導入免疫抑制プロトコールを図1Aに示す。免疫学的ハイリスク症例 (ABO血液型不適合例、ドナー特異的抗HLA抗体陽性例など) では、移植前にrituximab (抗CD20抗体) 200mg/body

投与+抗体除去療法（±脾摘）を施行（図1 B）。抗拒絶治療としてmethyl-prednisoloneパルス療法を施行し、抗体関連型拒絶反応発症時は抗体除去+低用量（100mg/kg） γ -globulin投与±deoxyspergualin投与などを行った。VZV感染症の治療は免疫抑制剤の減量に加え、valacyclovir、acyclovir、famciclovirなどを投与し、重症例では γ -globulin投与も行った。

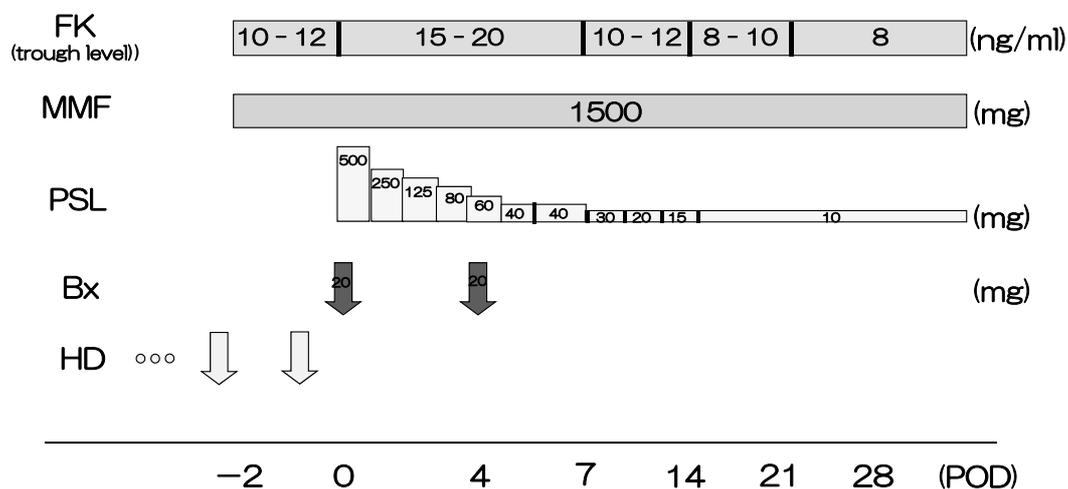


図1 A

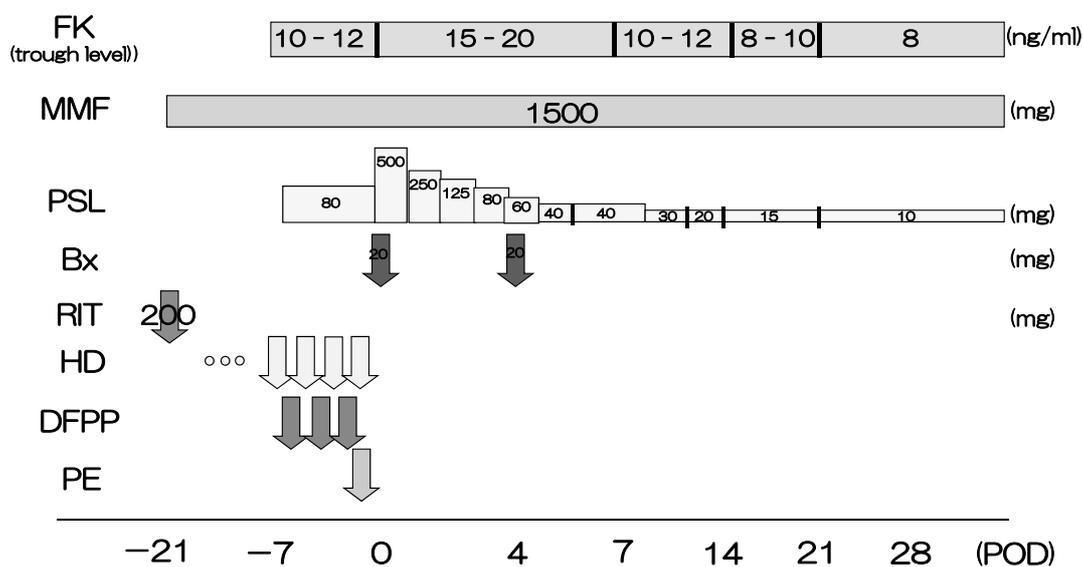


図1 B

2004年7月以降の秋田大学における通常時（A）と免疫学的ハイリスク移植時（B）の免疫抑制プロトコール。現在、ドナー特異的抗HLA抗体陽性例（2次移植例）では脾摘を行っているが、ABO血液型不適合腎移植では脾摘を施行していない。抗体価を測定し最終的にIgM、IgGとも移植直前に32倍以下に設定。FK：tacrolimus、MMF：mycophenolate mofetile、PSL：prednisolone、Bx：basiliximab、HD：hemodialysis、POD：postoperative day(s)、RIT：rituximab、DFPP：double filtration plasma pheresis、PE：plasma exchange

移植前の因子としてレシピエント・ドナーの年齢や性別、抗VZV抗体価、透析期間、免疫抑制プロトコールなどを、移植後の因子として抗拒絶治療歴、Cytomegalovirus (CMV) 治療歴（予防投与も含む）、移植1か月後の薬物動態（calcineurin inhibitor, mycophenolate mofetile, steroid）などを比較検討した。なお2009年以降、当科では抗CMV-IgG抗体陰性の患者に対しVal-Gancyclovirの予防投与を行っている。

結果

対象患者の年齢は47.7歳で免疫学的ハイリスク症例は50例（29%）であった（表1）。移植後の平均観察期間は54.2ヶ月、VZVの感染時期は10.5ヶ月（中央値：9か月）であった（表1）。治療反応性は水痘患者も含め概ね良好であったが、左下肢帯状疱疹からVZV髄膜炎を発症し免疫抑制療法の中止を余儀なくされた1例については、救命し得たが拒絶反応でgraft lossとなった。同症例でヘルペス後神経痛（VZV感染症発症後、3か月以上遷延する神経痛）を認めたが、その他の症例ではみられなかった。VZV感染群と非感染群との比較では、VZV感染群に免疫学的ハイリスク症例が有意に多かった（表2）。抗拒絶治療歴、CMV治療歴、移植1か月時点の薬物動態の差異は両群間で差は見られなかった（表2）。両群間で移植腎機能・生着率に差は見られなかった（図2、3）。単変量・多変量解析では強力な免疫抑制プロトコールが移植後VZV感染の独立した危険因子であった（表3、4）。

表1 対象患者の背景

• 年齢・性別（男：女）	47.7±12.0歳 （108：62）
• 血液型適合性	
適合：127例（一致：不一致 = 82：45）、不適合：43例	
免疫学的ハイリスク（不適合+抗ドナー抗体陽性）：50例	
• 透析期間	41.9±54.0ヶ月 （0-301）
	pre-emptive：21例
• XM mismatch数	3.2±1.5
• 移植後平均期間	54.2±30.4ヶ月
• VZV感染時期（移植後）	10.5±10.7ヶ月 （1-43、中央値：9ヶ月）

XM：クロスマッチ、VZV：Varicella Zoster Virus

表2 VZV感染群と非感染群の比較

	VZV感染群(n=20)	VZV非感染群(n=150)	p-value
レシビ移植時年齢(歳)	51.5±14.0	47.2±11.8	0.20
性別(男性:女性)	12 : 8	96 : 54	0.73
透析期間(カ月)	38.6±67.2	42.4±52.2	0.81
HLA mismatch数	3.4±1.4	3.1±1.5	0.42
免疫学的ハイリスク	10 (50.0%)	40 (26.7%)	0.031
レシビVZV IgM抗体価	0.36±0.12	0.35±0.13	0.73
レシビVZV IgG抗体価	21.5±13.6	25.6±17.5	0.25
ドナー手術時年齢(歳)	60.8±9.1	57.7±11.1	0.18
ドナーVZV IgM抗体価	0.39±0.17	0.36±0.15	0.58
ドナーVZV IgG抗体価	26.5±18.2	20.8±15.6	0.33
免疫抑制剤 薬物動態 (移植後1か月時点)			
FK AUC ₀₋₂₄ (μg·hr/mL)	291±130	300±77	0.83
FK (BID) AUC ₀₋₁₂ (μg·hr/mL)	166±45	155±36	0.43
FK (QD) AUC ₀₋₁₂ (μg·hr/mL)	170±64	207±66	0.19
FK trough (mg/mL)	9.5±3.9	8.7±2.6	0.38
MPA AUC ₀₋₁₂ (ng·hr/mL)	46±19	52±22	0.30
PSL AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/ml)	1190±589	969±322	0.27
CMV治療歴	9 (45.0%)	50 (33.3%)	0.30
拒絶発症率(～移植後1年)	10 (50.0%)	69 (46.0%)	0.74

VZV : varicella zoster virus、FK : tacrolimus、AUC : area under the blood concentration time curve、
 BID : bis in die (1日2回投与：プログラフ®)、QD : quaque die (1日2回投与：グラセプター®)、MPA :
 mycophenolic acid、PSL : prednisolone、CMV : cytomegalovirus $p < 0.05$: 有意差あり。

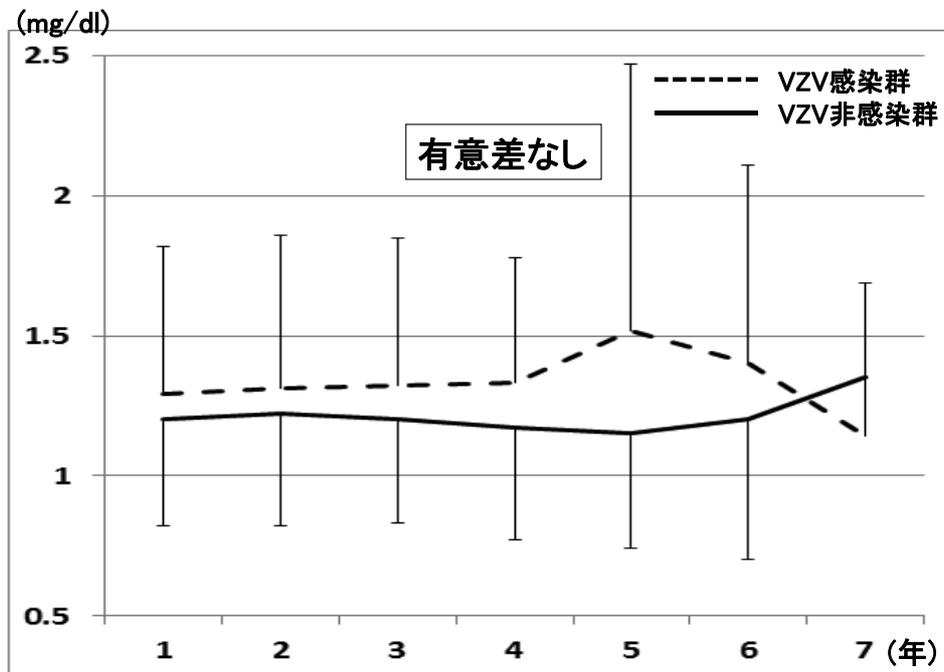


図2 移植腎機能

VZV感染群と非感染群の移植腎機能の比較。縦軸：血清クレアチニン濃度 (mg/dl)、横軸：移植後経過年数 (年)。
 VZV : varicella zoster virus

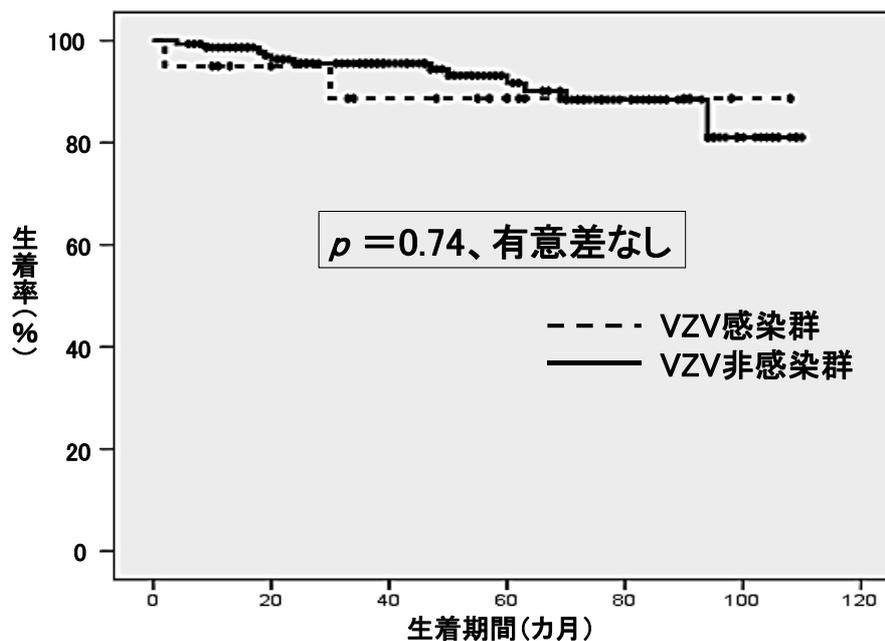


図3 移植腎生着率

VZV感染群と非感染群の移植腎生着率の比較。縦軸：生着率（%）、横軸：移植後経過期間（月）。VZV：varicella zoster virus

考察

Basiliximab導入以降の近代的免疫抑制プロトコール¹⁾が使用されるようになり、腎移植療法の治療成績は飛躍的に向上した。これは主に移植後早期の拒絶反応のコントロールが良好になったことによるが、一方では免疫抑制が強力になったことでBK Virus (BKV) 腎症やCMV感染症などの日和見感染症が大きな問題となってきた。VZVはBKVやCMVと比較して臨床経過に与える影響が少ないと考えられているためか、近代的免疫抑制プロトコール下でのVZV感染症の発生頻度や危険因子についての報告はほとんどない。

Basiliximab導入前の時代の腎移植後VZV感染症の頻度は7.1–11.2%²⁻³⁾、発生時期は移植後6.6ヶ月（中央値。平均は15.5ヶ月。）²⁾と報告されており、当科のデータ（頻度：11.8%、発生時期：中央値9ヶ月、平均10.5ヶ月）とあまり変化がない。免疫抑制が強力になっているにもかかわらず、VZV感染症の発症頻度が増加していない理由として、CMVに対する治療（preemptive、prophylaxis）が積極的に行われるようになったことが影響（Val-GancyclovirやGancyclovirはVZVにも有効）している可能性がある。

Koらは腎移植後のCMV感染症に対して予防投与を行っていない群（preemptive群）、移植後3ヶ月まで予防投与を行った群（短期prophylaxis群）、移植後6ヶ月まで予防投与を行った群（長期prophylaxis群）の3群でVZV感染症の頻度を比較している⁴⁾（この対象患者の87%がBasiliximabを使用）が、preemptive群と短期prophylaxis群では同様の発症頻度（10%）であったのに対し、長期prophylaxis群では有意に発症率が低かった（3%）、と報告している⁴⁾。またその移植後の発症時期も、preemptive群（0.9ヶ月）、短期prophylaxis群（9.9ヶ月）、長期prophylaxis群（14.8ヶ月）と報告している。

月) と、予防投与の期間が長くなるほど発症までの期間が有意に長くなると報告している⁴⁾。当科のデータでは、CMV感染症の治療歴は移植後VZV感染症発症予防との関連はないという結果(表3、4)であったが、この「CMV治療歴」とはほとんどが「preemptive治療」を意味しており、prophylaxisが占める割合は非常に低かったことが影響していると考えられる。

表3 VZV感染の危険因子(単変量解析)

	OR	95%CI	p
レシピ移植時年齢(50歳以上 vs. 50歳未満)	1.397	0.547 - 3.567	0.49
性別(男性: 女性)	1.497	0.584 - 3.843	0.40
透析期間(24か月以下 vs. 25か月以上)	0.477	0.174 - 1.307	0.15
HLA mismatch数(0-3 vs. 4-6)	1.152	0.443 - 2.990	0.77
免疫学的ハイリスク(High risk vs. Low risk)	2.750	1.065 - 7.099	0.037
レシピVZV IgM抗体値(0.33未満 vs. 0.33以上)	0.951	0.365 - 2.480	0.92
レシピVZV IgG抗体値(21未満 vs. 21以上)	0.537	0.200 - 1.441	0.22
ドナー手術時年齢(60歳以上 vs. 60歳未満)	1.055	0.415 - 2.682	0.91
ドナーVZV IgM抗体値(0.34未満 vs. 0.34以上)	1.561	0.500 - 4.869	0.44
ドナーVZV IgG抗体値(40未満 vs. 40以上)	1.586	0.663 - 5.200	0.24
CMV治療歴(あり vs. なし)	1.636	0.637 - 4.206	0.31
mPSL pulse therapy(施行 vs. 未施行)	0.783	0.637 - 4.206	0.61
BID vs. QD	0.764	0.288 - 2.025	0.59
免疫抑制剤 薬物動態 (移植後1か月時点)			
FK (BID) AUC ₀₋₁₂ (μg·hr/mL) (150未満 vs. 150以上)	0.795	0.236 - 2.682	0.71
FK (QD) AUC ₀₋₁₂ (μg·hr/mL) (200未満 vs. 200以上)	0.774	0.160 - 3.745	0.75
FK (BID) AUC ₀₋₂₄ (μg·hr/mL) (300未満 vs. 300以上)	0.594	0.164 - 2.155	0.43
FK trough (mg/mL) (8未満 vs. 8以上)	0.771	0.301 - 1.973	0.59
MPA AUC ₀₋₁₂ (ng·hr/mL) (50未満 vs. 50以上)	0.710	0.256 - 1.970	0.51
PSL AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/ml) (900未満 vs. 900以上)	0.795	0.221 - 2.994	0.73

VZV : varicella zoster virus、CMV : cytomegalovirus、mPSL : methyl-prednisolone、FK : tacrolimus、BID : bis in die (1日2回投与 : プログラフ®)、QD : quaque die (1日1回投与 : グラセプター®)、AUC : area under the blood concentration time curve、MPA : mycophenolic acid $p < 0.05$: 有意差あり。

表4 VZV感染の危険因子(多変量解析)

	OR	95%CI	p
レシピ移植時年齢(50歳以上 vs. 50歳未満)	1.093	0.392 - 3.053	0.87
免疫学的ハイリスク(High risk vs. Low risk)	3.208	1.096 - 9.391	0.033
CMV治療歴(あり vs. なし)	1.206	0.427 - 3.403	0.72
mPSL pulse therapy(施行 vs. 未施行)	0.607	0.215 - 1.713	0.35
レシピVZV IgG抗体値(30未満 vs. 30以上)	0.510	0.184 - 1.411	0.20

VZV : varicella zoster virus、CMV : cytomegalovirus、mPSL : methyl-prednisolone $p < 0.05$: 有意差あり。

腎移植後VZV感染症の危険因子としては、高齢レシピエント⁵⁾(50歳以上²⁾、60歳以上³⁾、女性⁴⁾、強力な免疫抑制プロトコール²⁾、Val-gancyclovirの予防投与なし^{2,4)}、などが報告されている。当科のデータでは、強力な免疫抑制プロトコールが移植後VZV感染症の独立した危険因子であった。VZV感染症に対して抗ウイルス剤の予防投与を推奨する報告⁴⁾もあるが、予防的治療を中止するとすぐにVZV感染症が発症してしまうことから、抗ウイルス剤の予防投与を推奨していない報告⁶⁾もあり、議論の分かれるところである。当科ではCMV-IgG抗体陰性の患者に対しVal-gancyclovirの予防投与を行っているが、VZV感染症予防を兼ねることを意識した予防投与ではない。当科の結果ではVZV感染症は移植腎機能や生着率を悪化させず、ヘルペス感染後神経痛の残

存も少ない（5％）ので基本的にはVZV感染症に対する抗ウイルス薬の予防投与は不要と考える。しかしながらVZV髄膜炎が発症しグラフトロスとなった1例はABO血液型不適合症例で、rituximab投与など強力な免疫抑制療法を施行していた。VZV感染症発症後に抗ウイルス剤を投与していたが、拒絶反応を懸念するあまり免疫抑制剤の減量が遅れ、結果的にVZV髄膜炎に繋がった可能性がある。同症例は救命し得たが、ヘルペス感染後神経痛が残存してしまった。免疫学的ハイリスク症例における移植後早期のVZV感染は重症化する可能性があり注意を要すると思われる。

文 献

- 1) Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, et al.: Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med* 357: 2562–2575, 2007.
- 2) Gourishankar S, McDermid JC, Jhangri GS, et al.: Herpes zoster infection following solid organ transplantation: incidence, risk factors and outcomes in the current immunosuppressive era. *Am J Transplant* 4: 108–115, 2004.
- 3) Arness T, Pedersen R, Dierkhising R, et al.: Varicella zoster virus-associated disease in adult kidney transplant recipients: incidence and risk-factor analysis. *Transpl Infect Dis* 10: 260–268, 2008.
- 4) Ko GB, Kim T, Kim SH, et al.: Increased incidence of herpes zoster in the setting of cytomegalovirus preemptive therapy after kidney transplantation. *Transpl Infect Dis* 15: 416–423, 2013.
- 5) Miller GG and Dummer JS.: Herpes simplex and varicella zoster viruses: forgotten but not gone. *Am J Transplant* 7: 741–747, 2007.
- 6) Slifkin M, Doron S, Snyderman DR.: Viral prophylaxis in organ transplant patients. *Drugs* 64: 2763–2792, 2004.