

腎移植後 BK ウイルス腎症の 1 例

星 昭夫, 清川 岳彦, 高橋 毅
中村英二郎, 東 新, 伊藤 哲之
山本 新吾, 賀本 敏行, 小川 修
京都大学医学部泌尿器科学教室

BK VIRUS NEPHROPATHY IN A KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENT :
A CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

Akio HOSHI, Takehiko SEGAWA, Takeshi TAKAHASHI,
Eijiro NAKAMURA, Shin HIGASHI, Noriyuki ITO,
Shingo YAMAMOTO, Toshiyuki KAMOTO and Osamu OGAWA
The Department of Urology, Graduate school of medicine, Kyoto University

BK virus nephropathy (BKVN) has emerged as an important cause of allograft dysfunction and loss in kidney transplant recipients. We present a case in a 30-year-old female who underwent ABO-compatible living kidney transplant from her mother and was maintained with tacrolimus, mycophenolate mofetil and prednisolone. The serum creatinine level was stabilized about 0.9 mg/dl on postoperative day (POD) 35. On POD258, the serum creatinine increased to 1.8 mg/dl and the patient received methylprednisolone pulse therapy under the diagnosis of acute rejection, which resulted in further increase in creatinine level from 1.8 to 2.6 mg/dl. Urine cytology showed decoy cells, but renal biopsy specimen showed no evidence of viral infection. Despite histopathological findings, positive urine and serum BKV-DNA suggested that allograft dysfunction was caused by BKVN. Therefore, the immunosuppression was reduced and γ -globuline was given for 2 weeks. After the treatment, urine cytology became negative for decoy cells and serum creatinine level recovered to 2.0 mg/dl. On POD456, serum creatinine level was stabilized about 1.8 mg/dl and decoy cells remained negative.

(Hinyokika Kiyo 52 : 119-123, 2006)

Key words : BK virus, Nephropathy, Transplantation

緒 言

近年, BK ウイルス腎症 (BK virus nephropathy : BKVN) は移植後腎機能障害の重要な原因として注目され, 本邦でも症例報告がなされている. しかし急性拒絶と鑑別が容易でないことや, 免疫抑制剤減量以外に効果的な治療がないことから, しばしば移植腎喪失の原因となっている. われわれは生体腎移植後に発症した BKVN の一例を経験したので, 若干の文献的考察を加えて報告する.

症 例

患者 : 30歳女性, 血液型 O (Rh+)
主訴 : 移植腎機能障害
家族歴 : 特記すべきことなし
既往歴 : うつ病 (内服治療中)
現病歴 : 13歳頃から腎機能障害を指摘され, 15歳時に腎生検にて IgA 腎症と診断された. 診断時から20歳時まではステロイドの経口投与によって, 血清 Cr

0.9 mg/dl 前後と腎機能は安定していたが, 28歳以降は医療機関を受診していなかった. 30歳時に健康診断で尿タンパク (2+) を指摘されて近医受診したところ, 終末期腎機能障害 (血清 Cr 9.1 mg/dl, BUN 83.1 mg/dl) と診断され, その1カ月後に血液透析を導入された.

血液透析開始3カ月後に母親をドナーとして生体腎移植が施行された (血液型一致, HLA typing : 3/6 mismatch, リンパ球クロスマッチ : negative, 温阻血時間4分間, 冷阻血時間74分間, 初尿血流再開後10分). 初期免疫抑制剤は tacrolimus (TAC), mycophenolate mofetil (MMF), prednisolone (PSL) 3剤併用した. その後は血清 Cr は 0.9 mg/dl まで改善し, 移植後35日目に退院した.

移植後3カ月目のプロトコル腎生検では, ドナー腎由来の動脈硬化像を認めるのみで, 拒絶を疑う所見は認められなかった. しかし, 移植後6カ月頃から血清 Cr の上昇が見られ, 移植後8カ月 (移植後258日目) には血清 Cr が 1.7 mg/dl にまで上昇したため,

腎生検を施行した。病理組織検査では尿細管周囲へ中等度の細胞浸潤を認め（バンフ分類 [t3, i1, g0, ah0, v0] [cg0, ci0, ct1, cv0]），borderline change としてステロイドパルス療法（methylpredonisolone 500 mg×3日間）を施行した。しかし、その後も腎機能は改善せず、血清 Cr が徐々に上昇するため、移植後274日目に再入院となった。

入院時身体所見：身長 167 cm，体重 58.6 vkg，血圧 108/84 mmHg，脈拍82/分，体温 37.0°C。

入院時検査所見：WBC 2,100/mm³，Hb 10.2 g/dl，Ht 32.6%，BUN 32 mg/dl，血清 Cr 2.0 mg/dl，CRP 0.1 mg/dl。

免疫抑制剤投与量：TAC 3.5 mg/日，MMF 500 mg/日，PSL 10 mg/日，TACトラフ値 5.8 ng/ml（目標トラフ値 7.5 ng/ml）。

ドブラー超音波検査：pulsatility index (PI) 1.17，resistive index (RI) 0.64，腎血流良好。

入院後経過 Fig. 1：前回入院でステロイドパルスに全く反応しなかったこと，PI 値，RI 値でも異常値を

認めないことから，拒絶反応は否定的と考えられた。腎機能障害の原因として BKVN を疑い尿細胞診施行したところ，decoy cell を多数認め（Fig. 2），尿中および血中いずれからも BKV-DNA 検査（PCR 法）にて BKV が検出された。再入院時の腎生検の病理所見は前回所見と大きな変化はなく，尿細管上皮周囲細胞浸潤や基底膜破壊像を一部に認め borderline change に相当する所見であった（Fig. 3）。ウイルス感染を示唆する尿細管上皮核内封入体は認めなかったが，尿細管障害は BKVN としても矛盾しない所見であり，最終的に BKVN と診断した。BKVN に対する治療として，移植後274日目から MMF を 500 mg/日に減量するとともに移植後282日目から γ -グロブリン 5.0 g/日を開始した。その後もさらに血清Cr値が上昇傾向にあったため，TAC のトラフ目標値を 5 ng/ml まで下げ，MMF は中止した。一時血清 Cr は 2.6 mg/dl にまで上昇したが，これらの免疫抑制剤減量によりその後は徐々に改善を示し，それとともに尿中 decoy cell 数も減少した。 γ -グロブリンは2週間で中止したが，

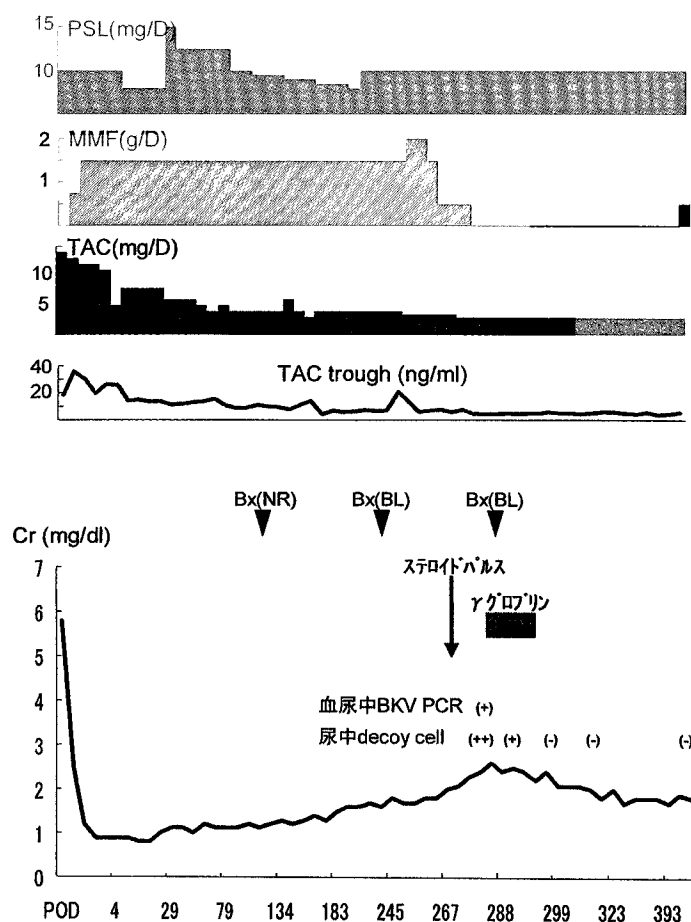


Fig. 1. Clinical course after renal transplantation. PSL: prednisolone, MMF: mycophenolate mofetil, TAC: tacrolimus, Bx: biopsy, NR: normal change, BL: borderline change, POD: postoperative day.



Fig. 2. Decoy cells had characteristic ground-glass viral intranuclear inclusion bodies (Papanicolaou stain).

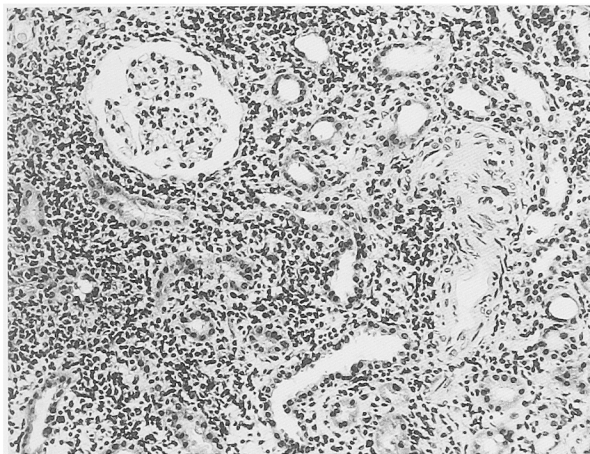


Fig. 3. Renal biopsy specimen showed interstitial lymphoid infiltration and tubulitis (borderline change). No apparent intranuclear viral inclusionc in tubular epithelium were detected (H & E stain).

血清 Cr は 2.0 mg/dl 前後で安定し, 尿中 decoy cell も陰性化した. このため入院34日目 (移植後307日目) で退院となった.

退院 5 カ月目 (移植後456日目) に MMF 500 mg/日再開し, 現在血清 Cr 1.8 mg/dl と移植腎機能も安定し, BKVN の再発は認めていない.

考 察

BKV は15歳前後までの間に75~95%以上が不顕性感染を生じ, 以後は腎に潜伏していると考えられている¹⁾. BKVN は急性拒絶と臨床所見が酷似しており, 移植腎機能低下の原因として近年注目されるようになってきた. Bruyn らは TAC/MMF/PSL 併用療法や拒絶に対するステロイドパルス療法は BKVN 発生のリスクを高めると報告しており¹⁾, 強い免疫抑制が拒絶のリスクを下げる反面, BKVN のリスクを増加させている可能性がある. Hirsch らは, 腎移植レシピエントにおける移植腎局所 BKV 再活性化は30~40%に

認められ, それに伴う BKVN は約8%に認められると報告している²⁾. BKVR の診断は, 腎生検による病理学的検査の他, 尿細胞診による decoy cell の出現, PCR 法による尿中および血中における BKV-DNA の証明などによってなされる. 特に尿中 decoy cell の検索は比較的簡便な方法のためスクリーニングとして有用であるが, BKVN に対する特異度が70%程度とやや低いため確定診断には適さずその他の検査を併用するべきである³⁾. すなわち, BKVN を疑う際は, 尿中および血中 BKV-DNA の証明 (特異度88%¹⁾) または腎生検による組織学的検索にて診断を確定する必要がある.

BKVN の治療としては, 免疫抑制剤の減量が一般的であるが, それだけでは効果が十分ではないことが多い. Hirsch らは, 生検にて診断した BKVN のうち30~40%が免疫抑制剤減量に反応せず腎喪失に至った, と報告している⁴⁾. 守山らは BKVN 9例を尿細管障害が中等度以上のものを manifest 群 (3例), 軽度のものを non-manifest 群 (6例) の2群に分類し移植腎の予後を比較している. この報告では, 9例全例に免疫抑制剤減量を施行したが, non-manifest 群は全例で腎機能は BKVN 発症前のレベルまで改善したのに対し, manifest 群では3例中2例が腎機能喪失に至り, 残り1例も高度の腎機能障害を残したとして⁵⁾, 尿細管の障害の程度が直接的に BKVN の重症度や予後と相関する, と結論している. 自験例は病理組織学的検査でも尿細管障害は軽度であり non-manifest 群と考えられ, 免疫抑制剤の減量によく反応し, 最終的に移植腎機能喪失を免れた.

本邦において, 腎移植後 BKVN は2000年以降より多数報告されるようになった. 守山らはレシピエント87例中9例 (10.3%) で組織学的に BKVN を証明している⁵⁾. 当施設における BKVN の頻度は2.1% (n=1/48) であった. また, BKVN には至っていないものの BKV 尿症を認めている症例が他にも1例あり, 免疫抑制剤の変遷とともに腎移植後 BKV 感染は今後も増加していく可能性がある.

現在までに本邦で詳細が報告されている BKVN 症例の10例を表に示す (Table 1)^{3,6,8-13,15)}. レシピエントの平均年齢は43.5歳 (27~60歳), 男性6例, 女性4例と性差は認めない. 8例が生体腎移植, 2例が献体腎移植であり ABO 不適合例は3例であった. 導入時免疫抑制剤は TAC 8例に対し CyA 1例であり, MMF は7例に使用されていた. Bruyn らによりリスクファクターと報告されている TAC/MMF/PSL 3剤併用例は6例, ステロイドパルス療法は6例で施行されていた¹⁾. BKVN 診断時期は10例全体で移植後3~30カ月 (平均11.5カ月) であった. ステロイドパルス療法施行後では0.5~6カ月 (平均2.6カ月) で

Table 1. Cases of BKVN in kidney transplant recipients

報告者	No.	Rec	Don	免疫抑制剤	診断時期 (移植後 m)	BKVN 診断法	SP	治療	予後 (BKVN 発症後 m)
ABO 適合生体腎移植									
三浦	6	50M	?	?	3 m	生検		免抑減量	?
羽山	3	35M	母	TAC/MMF/PSL	19 m	生検	(+)	免抑減量	Cr 2.5 (29 m)
後藤	8	60M	妻	TAC/MMF/PSL	3 m	生検		免抑減量	Cr 2.5 (9 m)
菊地	9	47M	?	TAC/MMF/PSL	11 m	生検		免抑減量	Stable (12 m)
自験例	—	30F	母	TAC/MMF/PSL	9 m	PCR	(+)	免抑減量+ γ グロブリン	Cr 1.8 (7 m)
ABO 不適合生体腎移植									
松本	10	29F	父	TAC/MMF/PSL	21 m	生検	(+)	免抑減量+変更 (TAC→ CyA, MMF→AZP)	腎喪失 (30 m)
森	11	27F	父	TAC/PSL/MZ	30 m	生検	(+)	免抑減量+変更 (TAC→ CyA)	Cr 1.6 (41 m)
高木	12	30F	父	TAC/MMF/DSG	22 m	生検	(+)	免抑減量+ γ グロブリン	Stable (24 m)
献体腎移植									
井上	13	48M	?	CyA/PSL/basiliximab	3 m	PCR	(+)	免抑減量+変更 (CyA→ TAC)+ γ グロブリン	Cr 2.0 (8 m)
高山	14	50M	?	TAC/MMF/PSL	4 m	生検		免抑減量	腎喪失 (31 m)

No: reference number, Rec: recipient, Don: donor, SP: steroid pulse therapy, m: month (s), 免抑: 免疫抑制剤, TAC: tacrolimus, MMF: mycophenolate mofetil, PSL: prednisolone, MZ: mizoribine, AZP: azathioprine, DSG: gusperimus hydrochloride, CyA: ciclosporin.

BKVN の発症が認められている。

10例全例で血中、尿中 PCR 法が施行されており、うち 8 例で腎生検と合わせて確定診断に至っており、2 例は血中 BKV-DNA (PCR 法) のみにて確定診断がなされた。BKVN に対する治療としては全例で免疫抑制剤減量が行われている。さらに、3 例で Table 1 のごとく免疫抑制剤の変更、3 例で γ -グロブリン投与がなされているが、治療効果は明らかではない。また、抗ウイルス剤 Cidofovir は尿中移行性が良いこともあり BKVN に有効であるとの報告もあるが¹⁾、国内未承認であり本邦での使用報告はない。

移植腎の予後は ABO 適合の 5 例では治療後観察期間 7～29 カ月で Cr 1.8～2.5 mg/dl と腎機能安定しており、移植腎喪失となっている症例は認められない。対照的に ABO 不適合例は観察期間 24～41 カ月で 3 例中 1 例に、献腎移植例では観察期間 8～31 カ月で 2 例中 1 例に腎喪失を認めている。このことは ABO 不適合例や献腎移植例などのリスクが高く、強力な免疫抑制を必要とする症例に発症した BKVN は難治であることを示唆している。

Table 1 の 10 例に守山ら⁵⁾、高山ら¹⁵⁾、原ら¹⁶⁾の報告を加えると、本邦における BKVN の報告は 23 例で、そのうち 4 例 (17.4%) が腎喪失に至っていた。BKVN は予後不良であるばかりでなく急性拒絶と臨床所見が酷似している上に治療がまったく正反対であるため鑑別が重要となる。このため移植腎機能低下の際は、拒絶反応だけではなく積極的に decoy cell, BKV-DNA の検索、腎生検を施行し BKVN と鑑別することが重要と考えられる。

結 語

われわれは生体腎移植後に発症した BK ウイルス腎症の一例を経験し、若干の文献的考察を加えて報告した。

文 献

- 1) Bruyn DG and Limaye AP: BK virus-associated nephropathy in kidney transplant recipients. *Rev Med Virol* **14**: 193-205, 2004
- 2) Hirsch HH, Knowles W, Dickenmann M, et al.: Prospective study of polyomavirus type BK replication and nephropathy in renal-transplant recipients. *N Engl J Med* **347**: 488-496, 2002
- 3) 羽山智之, 足立浩樹, 佐藤一賢, ほか: 移植腎に発症した BK ウイルス腎症の 1 例. *移植* **39**: 92-97, 2003
- 4) Hirsch HH and Steiger J: Polyomavirus BK. *Lancet Infect Dis* **3**: 611-623, 2003
- 5) 守山敏樹, 難波行臣, 岡 一雅, ほか: 腎移植患者における BK ウイルス腎症と頻度と病態. *日腎会誌* **46**: 214, 2004
- 6) 三浦克敏, 原田英一, 川端弥生, ほか: 腎移植後尿細管間質炎を起こした BK ウイルス感染症例. *日臨細胞会誌* **41**: 461, 2002
- 7) 羽山智之, 足立浩樹, 佐藤一賢, ほか: 移植腎に発症した BK ウイルス腎症の 1 例. *移植* **39**: 92-97, 2003
- 8) 後藤憲彦, 植木常雄, 松岡 慎, ほか: BK virus 感染による移植腎機能低下を認めた 1 例. *移植* **39**: 332, 2004
- 9) 菊池廣行, 天田憲利, 佐藤孝臣, ほか: 免疫抑制剤減量にて難治性胃潰瘍 移植腎機能が改善した

- BK virus 感染症例. 移植 **39**: 333, 2004
- 10) 松本充弘, 難波行臣, 矢澤浩治, ほか: ABO 不適合腎移植後に発症した BK ウイルス腎症の 1 例. 日泌尿会誌 **94**: 685-688, 2003
 - 11) 森 康範, 森本康裕, 能勢和宏, ほか: 生体腎移植後に発症した BK ウイルス腎症の 1 例. 移植 **39**: 197-201, 2003
 - 12) 高木敏男, 田邊一成, 合谷信行, ほか: BKV 腎症の 1 例. 移植 **39**: 332, 2004
 - 13) 井上重隆, 杉谷 篤, 本山健太郎, ほか: 献腎移植後, BK ウイルス感染を疑い治療に苦慮した 1 例. 腎移植 血管外科 **15**: 173-177, 2003
 - 14) Takayama T, Miura K, Han G, et al.: BK virus subtype 1 infection associated with tubulointerstitial nephritis in a renal allograft recipient. Int J Urol **11**: 656-662, 2004
 - 15) 高山達也, 西島誠聡, 牛山知己, ほか: BK virus 腎症の検討. 移植 **39**: 193, 2004
 - 16) 原 靖, 森 康範, 松浦 健, ほか: 腎移植後における BK ウイルスの検出と腎症について. 泌尿紀要 **50**: 372, 2004

(Received on June 15, 2005)
(Accepted on August 9, 2005)