

腎移植後アデノウイルスによる腎盂腎炎の1例

東京女子医科大学泌尿器科学教室 (主任: 東間 紘 教授)

巴 ひかる, 鬼塚 史朗, 西野 整一, 鈴木 万里
家後 理枝, 合谷 信行, 東間 紘ADENOVIRUS-INDUCED KIDNEY GRAFT PYELONEPHRITIS
FOLLOWING RENAL TRANSPLANTATIONHikaru Tomoe, Shiro Onitsuka, Seiichi Nishino,
Mari Suzuki, Rie Yago,
Nobuyuki Goya and Hiroshi Toma*From the Department of Urology, Tokyo Women's Medical College*

A 16-year-old female received a kidney transplantation from her mother 13 months before she suddenly noticed gross hematuria and painful micturition, and developed high fever with chills. The serum creatinine (S-Cr) level rose from 1.5 to 2.6 mg/dl, but there was no clinical sign of acute rejection. Despite the treatment with antibiotics and γ -globulin, the high fever and hematuria did not improve. The adenovirus antibody titer elevated from $\times 8$ to $\times 1,024$, while adenovirus was not isolated from the urine. On the 15th day of the disease, hematuria disappeared spontaneously and on the 19th day she became afebrile. The S-Cr level also was normalized spontaneously.

Histological examination of the graft biopsy on the 14th day, showed severe tubulointerstitial nephritis localized in the renal medulla and full type intranuclear inclusions were revealed in tubular epithelial cells.

From these findings, we diagnosed this case as adenovirus-induced kidney graft pyelonephritis associated with acute hemorrhagic cystitis.

(Acta Urol. Jpn. 40: 1005-1008, 1994)

Key words: Renal transplantation, Adenovirus, Pyelonephritis

緒 言

移植後のアデノウイルスによる出血性膀胱炎はしばしば報告されているが、アデノウイルスによる腎盂腎炎の報告はきわめて少ない。今回われわれは、生体腎移植後13カ月めにアデノウイルスによる移植腎腎盂腎炎と出血性膀胱炎を起こした症例を経験したので報告する。

症 例

患者: 17歳, 女性

主訴: 発熱, 肉眼的血尿

既往歴: 1976年, 生後まもなく仙尾部奇形腫摘出術を受ける。以後切迫性尿失禁となり, また腎盂腎炎を繰り返していた。1986年, 2次性両側膀胱尿管逆流による逆流性腎症と診断され, 逆流防止術が施行された。1991年4月, 血液透析導入となり, 1992年3月, HLA-

haploidenticalの母親をドナーとして右腸骨窩生体腎移植を受けた。初期免疫抑制法として cyclosporine A, methylpredonisolone, azathioprine を投与した。また術後の尿路管理は間歇的自己導尿とした。

現病歴: 免疫抑制剤は術後順調に減量し, cyclosporine A 150 mg/日, methylpredonisolone 8 mg/日, azathioprine 12.5 mg/日が維持量として投与されていた。術後の膀胱造影では自己腎, 移植腎ともに逆流を認めず, 尿路管理は間欠的自己導尿にて行われた。経過中, 移植後7カ月めに大腸菌による膀胱炎を一回併発した以外尿路感染はなく, 血清 Cr 値は 1.5 mg/dl で安定していた。

移植後13カ月目の1993年4月12日より肉眼的血尿, 排尿痛, 13日より悪寒戦慄を伴う 38°C をこえる発熱をきたし, 14日当科入院となった。

入院時現症: 身長 146 cm, 体重 37 kg, 血圧 104/62 mmHg, 体温 37.3°C, 肉眼的血尿および排尿痛を

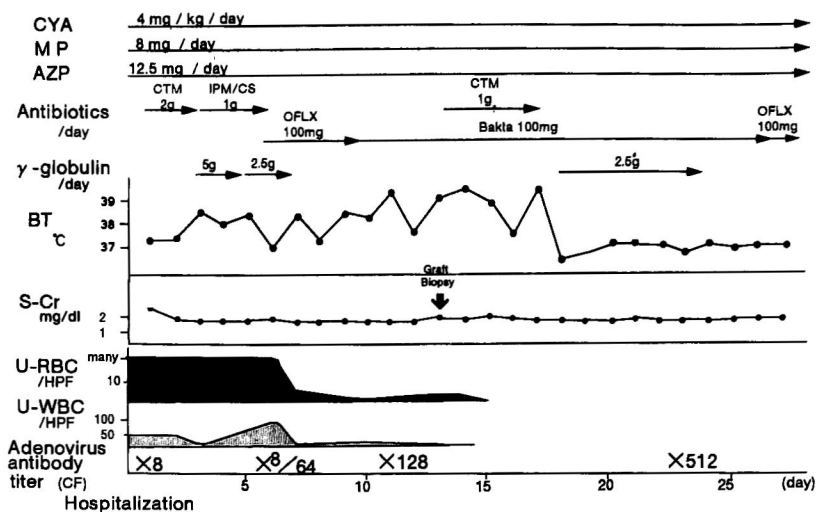


Fig. 1. The patient's clinical course

認めた。移植腎の腫脹はなかった。

入院時検査成績：血液一般検査では、WBC 4,500/mm³、Hb 11.2 g/dl、血小板 12.3×10⁴/mm³と白血球の軽度減少があった。生化学検査では、BUN 61.5 mg/dl、Cr 2.6 mg/dlと腎機能低下を認め、CRPが2.1 mg/dlと上昇していた。その他の検査結果に異常は認めなかった。また尿所見では、尿沈渣中RBC無数、WBC 40~50/hpfで、尿培養は陰性であった。血中アデノウイルス抗体価（CF）は8倍であった。

入院後経過（Fig. 1）：臨床的に拒絶反応を疑わせる所見はなかったため、細菌性尿路感染を疑い抗生物質としてセフトラムまたはイミペネム/シラスタチンを点滴静注し、またγ-globulin製剤の投与を行った。しかし弛張熱はその後も続き、尿所見の改善も認められなかったが、発症より15日目に血尿が消失し、

19日目に解熱、腎機能も自然に回復した。

発症後14日目に施行した移植腎生検の組織所見を示

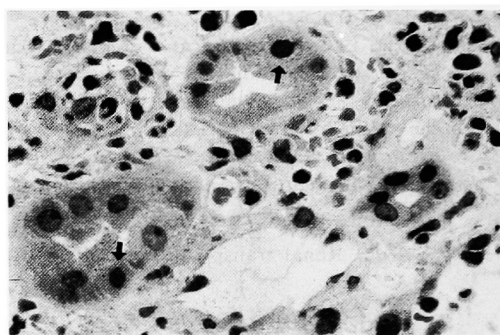


Fig. 3. Histological findings of the graft biopsy. Full type intranuclear inclusions (arrows) in tubular epithelial cells.

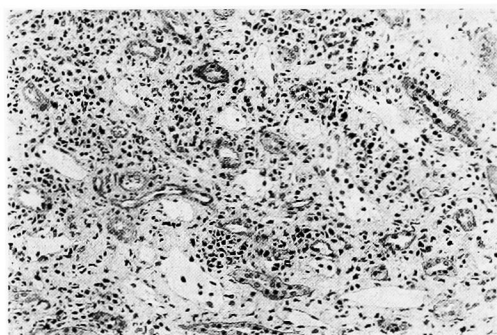


Fig. 2. Histological findings of the graft biopsy. Tubulointerstitial nephritis localized in renal medulla. H.E.



Fig. 4. Electron microscopy shows virus-like particles (arrows) in the mesangial matrix of glomerulus.

す。おもに髄質近くの尿細管間質に単球、顆粒球の浸潤をとまなり、破壊性尿細管炎が認められ、間質性腎炎の像を示している (Fig. 2)。

また尿細管上皮細胞内には full 型の核内封入体が認められる (Fig. 3)。

さらに電顕では糸球体メサンギウム基質内に virus like particle がみられた (Fig. 4)。

アデノウイルス抗体価 (CF) は入院時は8倍であったが、8日目には64倍となり、41日目には1,024倍まで上昇した。

考 察

本症例の最終診断は移植腎生検の組織所見とアデノウイルス抗体価の上昇によってなされた。光顕所見で、髄質近くの尿細管間質に細胞浸潤が著しく、破壊性尿細管炎を認めたことによりウイルス感染による間質性腎炎を疑った。また尿細管上皮細胞内の full 型封入体は、サイトメガロウイルス感染でみられる owl's eye 型封入体と異なり、アデノウイルス感染の可能性が高い。電顕では髄質近くの封入体を有する尿細管をみることでできていないため、ウイルス本体を確認することができず、皮質部の糸球体メサンギウム基質内に、virus like particle を認めるにとどまった。当院でもアデノウイルスによる出血性膀胱炎はすでに八木沢ら^{1,2)}が9例を報告しており、このうち5例に腎生検を施行しているが、電顕にて多くの virus like particle は存在していたものの、本症例にみられるような破壊性尿細管炎は認められなかった。

アデノウイルス抗体価の上昇は診断に有用ではあったが、発症後8日目より軽度上昇し始めるのでは、早期診断には役立たない。また本症例ではアデノウイルス抗体価は退院後外来にて、発症後41日目に1,024倍まで上昇している。当院でこれまで経験したアデノウイルスによる膀胱炎では抗体価の上昇は、1例256倍まで上昇した症例があったが他は32倍程度であり、この点からも本症例が膀胱炎だけでなく腎盂腎炎も併発していた可能性が考えられる。しかし篠原ら³⁾が報告しているように、一般に膀胱炎を引き起こすアデノウイルスと異なったタイプのアデノウイルス感染という可能性もあり、尿中よりアデノウイルスが分離されていないため推測の域をでない。

尿中よりアデノウイルスが分離されれば、偽陽性のことはあるものの⁴⁾ある程度診断を確定することができるが、本症例のように分離されないこともある。宮村ら⁵⁾は血尿を有する期間での尿中アデノウイルス分離が血尿消失後に比べて有為の高率であると報告して

おり、腎移植患者の血尿を伴う尿路感染症では早期よりアデノウイルスの感染も疑って、頻回に尿中ウイルス分離検査を施行することが必要と思われる。

当院におけるアデノウイルス膀胱炎9例中7例が移植後4カ月以内の感染で、残りの2例も8カ月目であり、他の報告でも移植後6カ月以内のことが多かった。しかし本症例は移植後約13カ月経過しており、免疫抑制剤の投与量も順調に減量され、リンパ球サブセットでもCD4/CD8が1.16で、過度な免疫抑制状態ではなく、また全身状態の低下も認めてはいなかったことは移植後のウイルス感染としては比較的稀と思われた。

アデノウイルスによる出血性膀胱炎のみでも全例に血清Cr値の上昇を認めており、その原因として、感染を契機とした拒絶反応の発生⁶⁾やウイルスによる直接の腎障害⁷⁾、免疫複合体による腎炎⁸⁾などがあげられている。前述したように当院において経験した出血性膀胱炎9例中5例に腎生検を施行しており、電顕にて全症例に virus like particle を認めているが、これはウイルス感染に対して非特異的に反応性に出現した物質であり、ウイルス性腎炎を診断するものではない。また光顕所見では軽度の細胞浸潤を認めるものの糸球体変化はほとんどなく、本症例のような髄質にほぼ限局した破壊性尿管炎も認めていない。したがってこれまで当院で経験したアデノウイルスによる尿路感染症における血清Cr値の上昇が直接の腎障害か否かは不明である。しかし本症例における血清Cr値の上昇に関しては、破壊性尿細管炎の存在からみて、アデノウイルスによる直接の腎障害と考えられる。ただ残念なことに、当院では当時は移植腎に対して開放性腎生検を施行しており、そのため針生検を施行した本症例のように髄質部尿管管が十分に採取できておらず、典型的な病理像がえられなかった可能性があり、アデノウイルスによる膀胱炎の血清Cr値の上昇についてはその原因は特定できていない。

腎障害をできるだけ軽度を抑えるために、インターフェロンを初めとする抗ウイルス剤の投与が必要であったとすれば、腎生検をより早期に施行するべきであったかもしれない。しかしアデノウイルスの膀胱炎または腎盂腎炎と診断がついた際にも積極的に抗ウイルス剤を投与すべきか否かはまだ結論が待たれるところである。

結 語

腎移植後13カ月目にアデノウイルスによる腎盂腎炎と出血性膀胱炎をおこした症例を経験し、特徴的な腎病理像をえられたので報告した。

本論文の要旨は第27回日本腎移植臨床研究会において発表した。

稿を終えるにあたり、移植腎生検の病理所見につき御教示いただいた山口 裕東京慈恵会医科大学病理学講師に深謝致します。

文 献

- 1) Yagisawa T, Takahashi K, Toma H, et al.: Adenovirus induced nephropathy in kidney transplant recipients. *Transplant Proc* 21: 2097-2099, 1989
- 2) 八木沢 隆, 高橋公太: 腎移植後の感染。治療の領域 6: 1985-1905, 1990
- 3) Shinohara Y, Hashimoto K, Ikegami M, et al.: Hemorrhagic kidney graft pyelonephritis caused by type 37 adenovirus infection. *Transplant Proc* 24: 1565-1566, 1992
- 4) 平岡 諒, 正岡 徹: 骨髄移植にみられるウイルス性膀胱炎。臨科学 25: 813-819, 1989
- 5) Miyamura K, Takeyama K, Kojima S, et al.: Hemorrhagic cystitis associated with urinary excretion of adenovirus type 11 following allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 4: 533-535, 1989
- 6) Lopez C, Simmons RL, Mauer SM, et al.: Association of renal allograft rejection with virus infection. *Am J Med* 56: 280-289, 1974
- 7) Shields AF, Hackman RC, Fife KH, et al.: Adenovirus infections in patients undergoing bone-marrow transplantation. *N Engl J Med* 312: 529-533, 1985
- 8) Simmons RL, Kjellstrand CM and Najarian JS: Clinical transplantation, technique, complication, and results. In: *Transplantation*. Edited by Najarian JS, Simmons RL. 468-469, Philadelphia: Lea and Febigar, 1972

(Received on May 12, 1994)

(Accepted on June 17, 1994)