

## 腎移植とウイルス感染

\*名古屋第二赤十字病院腎臓病総合医療センター内科 \*\*同 外科

武田朝美\* 両角國男 打田和治\*\*

### はじめに

1950年代に腎臓移植が開始されて以来、移植免疫反応の解明と免疫抑制薬の進歩によりその成績は向上してきた。強力な免疫抑制薬により拒絶反応はコントロールできるようになってきているが、免疫力の低下した移植患者にとって感染症はいまだ大きな問題である。

免疫抑制薬が選択性を持つようになり、腎移植後感染症も変化してきている。T細胞機能を選択的に抑制するカルシニューリン阻害薬(シクロスポリン、タクロリムス)が免疫抑制薬の主体となり、細菌感染症の頻度は減少しウイルス感染症が腎移植後感染症の主流となってきた。腎移植後ウイルス感染の管理においては、免疫力の低下した日和見感染症の立場からだけでなく腎移植の特殊性を理解していなければならない。全身性ウイルス感染症の予防、鑑別診断および治療対策に精通していくことと併せて移植腎に出現するウイルス腎症についての認識は重要となる。ウイルスそのものが移植腎機能低下の原因となってくる。

本稿では腎移植後によく遭遇するウイルス感染症を概説し、最近話題となってきているポリオーマ腎症については詳説する。

### 腎移植におけるウイルス感染症

移植後ウイルス感染症は、新たに曝露されての発症もあるが、多くの場合レシピエント内に潜伏していたウイルスの再活性化や、ドナーから持ち込まれたウイルスが免疫抑制療法にて再活性化されることにより発症する。移植後に問題となるウイルスは新しい報告も含めて多岐にわたってきている(表)。CMV, HBV, HCV, EBV, VZV, HSV, HHV-6, アデノウイルスなどはよく遭遇するものである。また、CMV, HSV, アデノウイルス, ポリオーマウイルスは、移植腎に尿細管間質性腎炎を主体とするウイルス腎症を起こしてくるものであり、移植腎機能障害時の鑑別診断として重要である<sup>1)</sup>。

CMV感染症は最も頻度が高く重要な移植後ウイルス感染症である。その病態は大きく2つに分類される。CMV直接感染による組織傷害としてみられる感染症には肺炎、消化性潰瘍、腸炎、網膜炎、睪炎、胆管炎、脳炎、副腎炎などがあり、臓器移植後には各々の移植片(肝、肺、睪、腎、心筋)にも感染し臓器傷害を起こす。間接的な組織傷害として、サイトカインリリースなど傷害細胞に対する過剰な免疫反応に伴って生じる病態が移植後患者に多い間質性肺炎を起こし、さらには移植片障害や拒絶反応も引き起こしてくる。他のウイルスとの重複感染では、HCV感染での肝硬変への進展やEBV感染でのリンパ球増殖異常症(posttransplant lymphoprolifer-

表 臓器移植後に出現してくることが考えられるウイルス群

Herpes simplex (HSV)	Adenovirus, RSV
Varicella zoster (VZV)	Influenza, Parainfluenza
Epstein-Barr virus (EBV)	Metapneumovirus
Cytomegalovirus (CMV)	Parvovirus B 19
Human herpesvirus 6 (HHV-6), HHV-7, HHV-8	Smallpox/vaccinia
Hepatitis B virus (HBV), Hepatitis C virus (HCV)	SARS coronavirus
Papillomavirus	HIV
Polyomavirus BK/JC	West Nile virus

ative disorder : PTLD) 発症を促進させることもありうる。

CMV 感染症の予防や早期診断治療は移植後の管理において大きな部分を占めており、多数の研究、報告がなされてきている。腎移植後患者において、原因不明の熱発ではまず CMV 感染症を疑い鑑別しなければならない。間質性肺炎と消化性潰瘍は CMV 感染症の代表的なものであり、重篤になりうる。間質性肺炎は胸部 X 線写真だけでは所見に乏しいため CT でのチェックが必要となり、消化性潰瘍では生検によって確認される。早期診断法として、最も信頼できて現在汎用されているのが CMV アンチゲネミア法である。ある程度予知診断ができて半定量法のため、治療効果の判定も可能である。治療としては、まず免疫抑制薬の減量、特に代謝拮抗薬の中止であり、抗ウイルス薬のガンシクロビルを 2~3 週間投与する。CMV 高力価  $\gamma$  グロブリンも併用される。ガンシクロビルは腎機能正常者では 5 mg/kg を 12 時間ごとに投与するが、移植腎機能障害の程度により減量が必要となる。

腎移植術前にはレシピエントの詳細な感染症病歴聴取や全身検索はもちろんのこと、ウイルス抗体価を測定して既感染の有無をチェックしておく必要がある。CMV に関してはドナーとレシピエントの CMV 抗体の有無の状況によって予防対策を施している<sup>2)</sup>が、各々の施設により方法は異なる。ドナー・レシピエントともに CMV 陰性の場合には、CMV 感染症発症頻度は最も低く予防投与は通常なされない。ドナー陽性・レシピエント陰性の場合には、予防投与なしでは 70~90% に CMV 初感染を起こし、さらに 30% に重篤な CMV 間質性肺炎を生じるとされるため、ガンシクロビルの予防投与を行うことが多い。レシピエントが CMV 陽性の場合には、免疫抑制下でのウイルスの再活性化が問題となる。拒絶反応治療後、特に OKT3 やデオキシスパーガリンを使用したときには CMV 感染症を引き起こすことが多く、ガンシクロビルを予防投与されることが多い。また、最近では腎移植後に定期的に CMV アンチゲネミアを測定し、不顕性感染を予知して治療を開始することが勧められている<sup>3)</sup>。アンチゲネミアが陽性になれば代謝拮抗薬を中止し、陰性にならなければガンシクロビルが投与される。

## ウイルス腎症

ウイルス自体が直接に移植腎の尿細管間質性腎炎を主体とするウイルス腎症を起こしてくることがあり、移植腎機能障害時の鑑別診断として重要となる。CMV による尿細管間質性腎炎<sup>4)</sup> や糸球体症<sup>5)</sup> の報告は散見され移植腎生検にて確認されているが、出現頻度としては低い。CMV 感染症に伴う腎血流障害(ATN)、急性拒絶反応、治療薬剤などが移植腎機能低下へは大きく影響している。アデノウイルスは移植後 1~12 カ月で肉眼的血尿や膀胱刺激症状を伴う出血性膀胱炎で発症することが多く、出血性壊死性または肉芽腫性間質性腎炎を合併して急激な腎機能低下を呈してくる<sup>6)</sup>。HSV による出血性壊死性間質性腎炎の報告もある<sup>7)</sup>。慢性の経過をとって移植腎機能低下を呈してくるウイルス腎症としては、最近話題となってきたポリオーマ腎症がある。

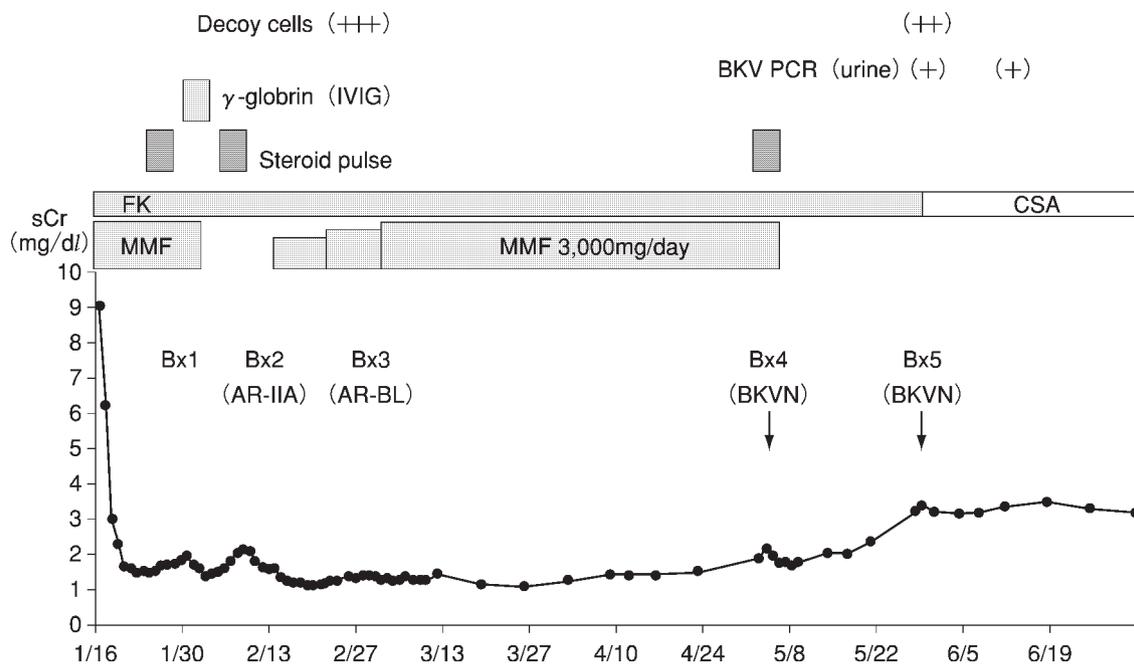


図 1 BK ポリオーマ腎症 移植後の臨床経過

また、移植後比較的早期にみられる移植腎での PTLD では EBV 感染が関与<sup>8)</sup>しており、抗体陰性のレシピエントに抗体陽性ドナー腎が移植された場合に起こりやすい。

## ポリオーマ腎症

ポリオーマウイルスはパポウイルス属で、種々の動物に感染する。ヒトへの感染は BK ウイルスと JC ウイルスの 2 種が報告されている。ポリオーマウイルス初感染は幼少期に上気道感染症などで経験するが、ほとんど症状はなく、ウイルスは腎尿路系上皮細胞(尿管移行上皮, 尿細管上皮細胞)やリンパ球に潜伏する。成人の 70%程度がポリオーマウイルス不顕性感染者と考えられている。強力な免疫抑制治療により不顕性に潜伏していた BK ポリオーマウイルスが再活性化され病原性となる。これまでは骨髄移植後に BK ポリオーマウイルス性出血性膀胱炎や腎移植後の尿管狭窄が報告されていたが、最近に至るまで BK ポリオーマウイルス感染症による腎障害が問題視されることはなかった。腎移植においてもカルシニューリン阻害薬と新しい代謝拮抗薬の併用により免疫抑制が強力になったことを反映し、1990 年以降、BK ポリオーマ感染症が移植腎機能低下を引き起こすことが注目され、多くの重要な報告がされてきた。特に、急性拒絶反応に対する強力な治療後やタクロリムスと MMF(ミコフェノール酸)の組み合わせで治療している例での報告が多い。われわれの施設でも 2002 年に初めて BK ポリオーマ腎症を診断して以来 3 例を経験している。

当院での第 1 例目の症例を呈示する。症例(図 1)は 61 歳男性。原疾患は慢性糸球体腎炎で 1994 年 3 月に血液透析導入された。糖尿病はなく、高血圧で降圧剤は内服していた。2002 年 1 月に 56 歳の妻をドナーとして生体腎移植術を受けた。血液型は O 型から AB 型、HLA は no match であった。免疫抑制薬はタクロリムス、MMF、プレドニゾロンが使用された。1 時間生検では手術時の虚血による尿細管障害を認めたが、移植後 6 日目には血清クレアチニン値(sCr)は 1.48 mg/dl まで低下した。10 日目から軽度 sCr が上昇しパルス療法を施行、12 日目に 1 回目移植腎生検を行い軽度のタクロリムス急性尿細管毒性と診断した。移植後早期から検尿沈渣中

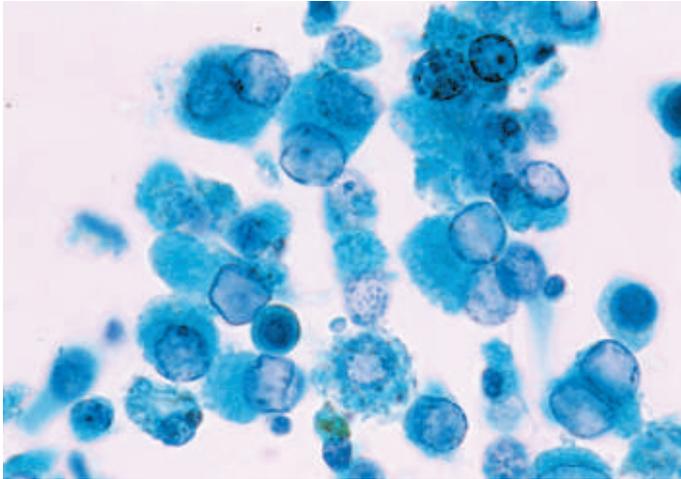


図 2 尿細胞診での decoy 細胞(パパニコロウ染色, ×200)

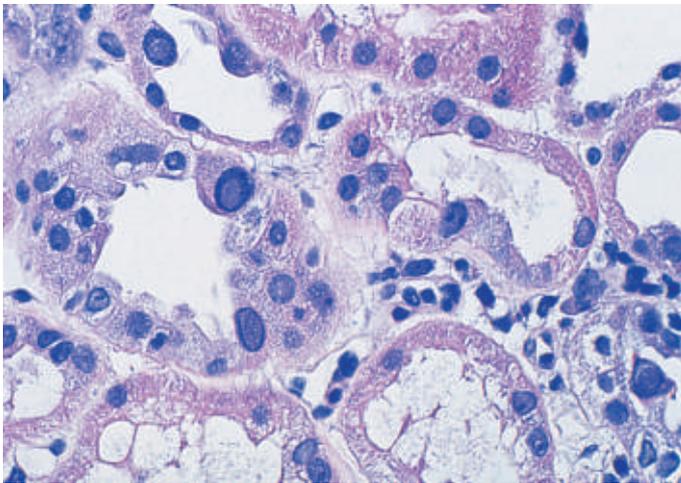


図 3 光顕所見

核内に封入体をもつ特徴的な尿細管上皮細胞とその周囲には細胞浸潤を認める。(HE 染色, ×200)

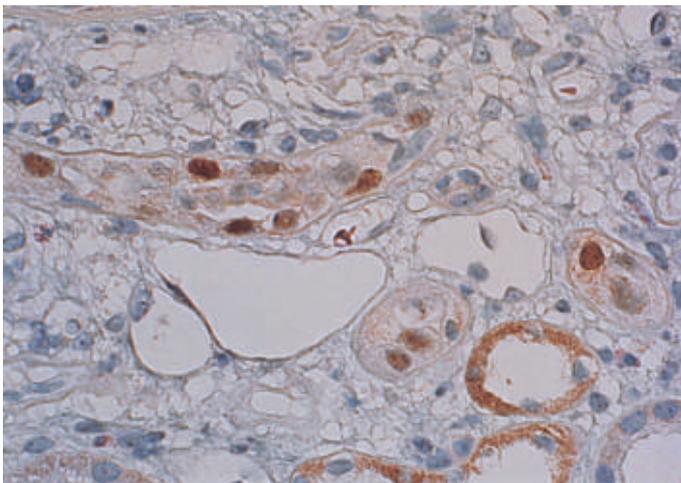


図 4 抗 SV40 抗体染色所見  
感染細胞の核が陽性となる。(×200)

に封入体細胞が認められていた。その後熱発と下痢のため MMF を中断し、移植腎機能は悪化した。移植後 27 日目に急性拒絶反応(Banff 分類 grade-II A)を経験したが、ステロイドパルスなどの抗拒絶治療で改善した。sCr は 1.3 mg/dl 程度で安定経過したが、2002 年 4 月になり徐々に移植腎機能が悪化し 75 日目に 2 回目の移植腎生検を施行した。sCr は 1.91 mg/dl, 尿細胞診で decoy cell は多数存在していた(図 2)。移植腎生検組織では、図 3 に示すように特徴的な核内封入体を持つ腫大した核の尿細管上皮細胞を多数認め、間質へのリンパ球やプラズマ細胞浸潤を伴っていた。尿細管上皮細胞の脱落、変性、軽度の尿細管炎も存在した。免疫組織学的検索では、図 4 に示すような抗 SV40 抗体陽性の尿細管上皮細胞の核を認め、BK ポリオーマ腎症と診断した。尿中および血中 PCR で BK ポリオーマウイルスが証明された。その後 MMF を中止したが、移植腎機能はさらに悪化し sCr 3.24 mg/dl となり、100 日目に再度移植腎生検を施行した。組織学的にはポリオーマ腎症が持続しており、タクロリムスをシクロスポリン(AUC<sub>0-4</sub>=2,000 ng・hr/ml 目標投与)に変更した。その後移植腎機能はゆっくり改善し、sCr 2.5 mg/dl 程度で安定経過している。

最近の報告では、腎移植後には 2~3% の頻度で BK ポリオーマ感染が問題となる症例が存在している<sup>9)</sup>。腎移植において BK ポリオーマウイルス未感染のレシピエントに既感染ドナーの腎臓が移植されると、BK ポリオーマウイルスの再活性化による腎病変の出現する可能性が高くなる。BK ウイルス感染症の診断の最初は、移植腎機能障害時に BK ポリオーマ腎症の可能性を疑うことにある。沈渣にて封入体細胞を確認したら尿細胞診を行い、特徴的な封

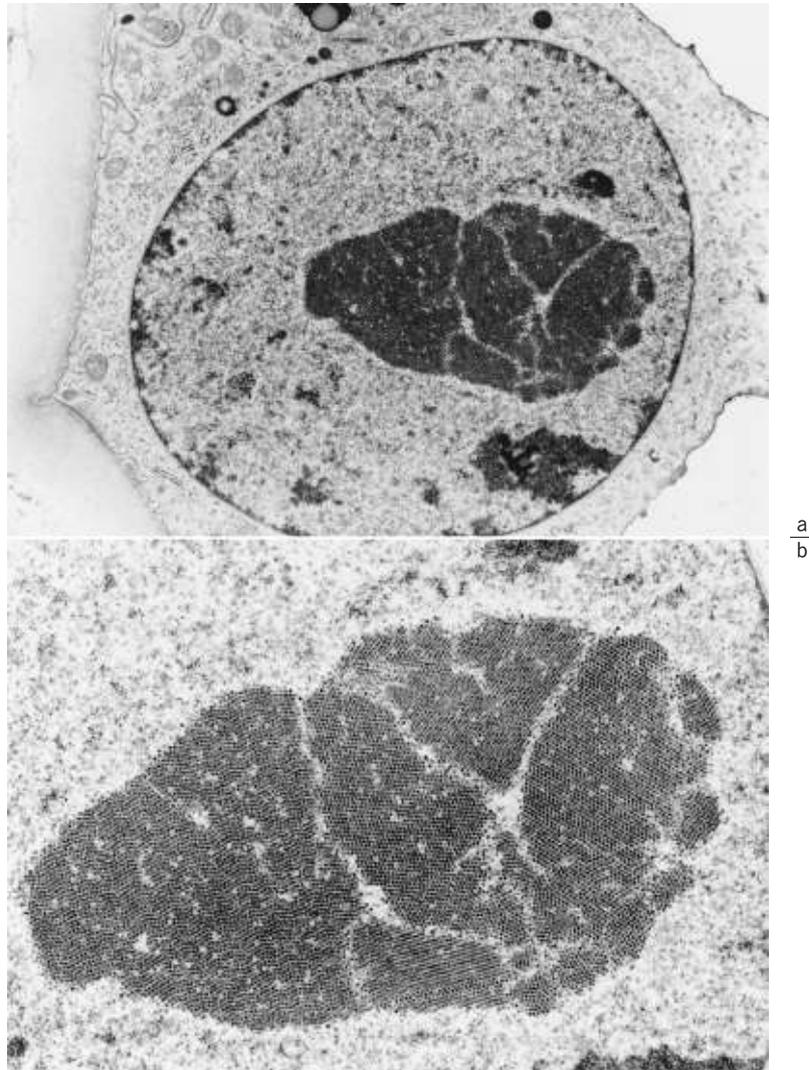


図 5 電顕所見

- a : 核内にウイルス粒子による封入体をもつ腫大した尿細管上皮細胞が認められる。  
 b : ウイルス粒子は整然と配列し、直径は 30~50 nm である。

入体細胞(decoy cell)を確認する。この時点にて BK ウイルス感染の存在を確定するためには、尿中、血中 PCR にて BK ポリオーマウイルス陽性を確認することである。血中 PCR 陽性であれば移植腎への BK ポリオーマウイルス感染(ポリオーマ腎症)の可能性は高いと考えられる。移植腎機能障害例に BK ウイルスの増加が疑われたら、確定診断のために移植腎生検を行う。拒絶反応やカルシニューリン阻害薬腎毒性を否定し、尿細管上皮細胞の核内に特徴的な封入体が存在し強い間質尿細管障害を認めるとウイルス感染性腎症の可能性は高く、免疫染色で SV40 抗体陽性所見や電顕での特徴的なウイルス粒子(図 5a, b)を確認できれば確定する。BK ポリオーマ腎症の診断確定時期は移植後 2~60 カ月で、平均は 12 カ月といわれている<sup>10)</sup>。

BK ポリオーマウイルス性間質尿細管障害は、免疫抑制療法を減弱させないと進行性の経過を示し移植腎機能喪失に至ることも多く、腎移植後の BK ポリオーマ腎症の 45%が移植腎の機能が喪失したとの報告もある<sup>9)</sup>。BK ポリオーマ腎症は急性拒絶反応と合併することも多く、この病変の存在を念頭におかないと確定診断には至らない。治療については免疫抑制療法を減弱させることが第一選択となり、代謝拮抗薬の中止、カルシニューリ

ン阻害薬の変更・減量・中止が必要となる。特異的な治療法として安全に確立されたものはないが、 $\gamma$ グロブリン製剤投与や、腎毒性の問題はあるものの抗ウイルス薬のシドフォビルも用いられている。

## おわりに

腎移植後感染症は、移植腎機能を維持するために長期間必要とされる免疫抑制療法の結果として避けられないものであり、生命と移植腎を守るために治療戦略を整えていく必要がある。腎移植患者においては全身性ウイルス感染症だけでなくウイルス腎症への配慮も重要である。過剰免疫抑制の一つの指標としてウイルス感染を捉えていくことが、拒絶反應對策とともに移植腎機能を維持するために必要であろう。

## 文 献

1. 山口 裕. 尿細管間質病変の成因と病像 ウイルス腎症. 腎と透析 2003 ; 55 : 472-477.
2. Jassal SV, Roscoe JM, Zaltzman JS, Mazzulli T, Kraiden M, Gadawski M, Cattran DC, Cardella CJ, Albert SE, Cole EH. Clinical practice guidelines : prevention of cytomegalovirus disease after renal transplantation. J Am Soc Nephrol 1998 ; 9 : 1697-1708.
3. Geddes CC, Church CC, Collidge T, McCrudden EA, Gillespie G, Matthews E, Hainmueller A, Briggs JD. Management of cytomegalovirus infection by weekly surveillance after renal transplant analysis of cost, rejection and renal function. Nephrol Dial Transplant 2003 ; 18 : 1891-1898.
4. Kashyap R, Shapiro R, Jordan M, et al. The clinical significance of cytomegaloviral inclusions in the allograft kidney. Transplantation 1999 ; 67 : 98-103.
5. Herrera GA, Alexander RW, Cooley CF, Luke RG, Kelly DR, Curtis JJ, Gockerman JP. Cytomegalovirus glomerulopathy : a controversial lesion. Kidney Int 1986 ; 29 : 725-733.
6. Asim M, Chong-Lopez A, Nিকেleit V. Adenovirus infection of a renal allograft. Am J Kidney Dis 2003 ; 41 : 696-701.
7. Silbert PL, Matz LR, Christlansen K, et al. Herpes simplex virus interstitial nephritis in a renal allograft. Clin Nephrol 1999 ; 33 : 264-268.
8. Paya CV, Fung JJ, Nalesnik MA, et al. Epstein-Barr virus induced posttransplant lymphoproliferative disorders. Transplantation 1999 ; 68 : 1517-1525.
9. Nিকেleit V, Hirsch HH, Zeiler M, Gudat F, Prince O, Thiel G, Mihatsch MJ. BK-virus nephropathy in renal transplants-tubular necrosis, MHC-class II expression and rejection in a puzzling game. Nephrol Dial Transplant 2000 ; 15 : 324-332.
10. 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 2002 ; 13 : 2145-2151.