

# 造血幹細胞移植施行後のアデノウイルス感染性急性壊死性尿細管間質性腎炎の解析—4 剖検例から得られた知見

中村 裕也\*<sup>1</sup> 大橋 一輝\*<sup>2</sup> 中野 夏子\*<sup>3</sup> 根本 哲生  
船田 信顕 安藤 稔\*<sup>1</sup>

Acute necrotizing tubulointerstitial nephritis due to adenoviral infection following hematopoietic stem cell transplantation : Clinical findings obtained from 4 autopsy cases

Yuya NAKAMURA \*<sup>1</sup>, Kazuteru OHASHI \*<sup>2</sup>, Natsuko NAKANO \*<sup>3</sup>, Tetsuo NEMOTO,  
Nobuaki FUNADA, and Minoru ANDO \*<sup>1</sup>

\*<sup>1</sup>Department of Nephrology, \*<sup>2</sup>Hematology, and \*<sup>3</sup>Pathology, Tokyo Metropolitan Komagome General Hospital, Tokyo Japan

## 要 旨

造血幹細胞移植後の免疫抑制状態において、アデノウイルス感染が膀胱より逆行性に腎臓へ波及すると、壊死性尿細管間質性腎炎による急性腎不全に至り、生命予後に関わる場合もある。われわれは、当施設において2000年から2006年までの6年間で、同種造血幹細胞移植を施行された成人402例を対象とし、アデノウイルス感染の病像に関して調査した。造血幹細胞移植後アデノウイルスによる出血性膀胱炎は14例に発症し(3.5%)、そのうち急性壊死性尿細管間質性腎炎に進展したのは4例(28.6%)であり、その全例が死亡した。つまり、アデノウイルスによる急性壊死性尿細管間質性腎炎の発症率は1.0%(4/402)で、その死亡率は100%であった。いったんアデノウイルスの主要臓器播種が起こると、比較的短い期間で全身状態は悪化し死亡に至る。アデノウイルス感染症に対しては、いまだ迅速な診断法や有効な治療法は確立されておらず、診断や治療の確立に向けての更なる累積研究が必要であると考えられる。

Once adenovirus infection extends to the kidney from the bladder in the immunosuppressive state after hematopoietic stem cell transplantation, most patients develop acute renal failure due to adenovirus-associated necrotizing tubulointerstitial nephritis. In the 6 years from 2000 to 2006, we retrospectively investigated the characteristics of adenovirus infection in 402 patients who had received a hematopoietic stem cell transplantation in our hospital. The incidence of adenovirus-associated hemorrhagic cystitis in patients who had received a hematopoietic stem cell transplantation was 3.5% (14/402). Among these 14 patients, 4 developed acute necrotizing tubulointerstitial nephritis all of whom died, which yielded the incidence and mortality rates of the disease of 1.0% and 100%, respectively. Once adenovirus infection extends to major organs in a rapid manner, the patient's general condition becomes fatal. Further study is necessary to establish the diagnosis and treatment of adenoviral infections in a compromised host.

Jpn J Nephrol 2008 ; 50 : 1036-1043.

**Key words** : hematopoietic stem cell transplantation, adenoviral infection, hemorrhagic cystitis, necrotizing tubulointerstitial nephritis

## 緒 言

造血幹細胞移植後の免疫抑制状態において、アデノウイルス感染部位は、尿管、膀胱、腎臓、肝臓、肺、脳、腸管、骨髄と多岐にわたり、ときに重症化し生命予後に関わる場合もある<sup>1-3)</sup>。感染が膀胱より逆行性に腎臓へ波及すると、その多くは壊死性尿細管間質性腎炎による急性腎不全に至り、透析療法が必要となる<sup>4)</sup>。われわれは 2000～2006 年に造血幹細胞移植を受けた成人 402 例のうち、アデノウイルス感染による急性壊死性尿細管間質性腎炎を発症し死亡した 4 例を経験した。本稿では、これら 4 剖検例の臨床病像、および腎剖検所見から得られた造血幹細胞移植後アデノウイルス感染による急性壊死性尿細管間質性腎炎の病理について報告する。

## 対象・方法

当施設において 2000 年から 2006 年までの 6 年間で、同種造血幹細胞移植を施行された成人 402 例を対象とし、アデノウイルス感染の病像に関して調査した。対象は男性 239 例、女性 163 例で、平均年齢は 39.9±12.5 歳(範囲：16～68 歳)であった。免疫組織化学はアデノウイルスに対するマウスモノクローナル抗体(Chemicon, Temecula, CA)を用いて、剖検で得られたホルマリン固定、パラフィン包埋材料に対し ABC 法を行った。電子顕微鏡的検索は、ホルマリン固定された剖検腎より材料を採取し、2.5%グルタルアルデヒドおよび 1%酸オスミウム固定後、型のごとく脱水、エポン包埋、酢酸ウラニル硝酸鉛二重染色を行った。

## 結 果

402 例中 59 例(14.7% : 59/402)で出血性膀胱炎が発症し、アデノウイルスが原因と確定された出血性膀胱炎は 14 例(3.5% : 14/402)で認められた。14 例中 10 例(71.4% : 10/14)は通常輸液や持続的膀胱灌流による保存的治療のみで出血性膀胱炎の症状は消失し、そのうち 9 例は移植後の経過は良好で退院となった。残りの 1 例は、出血性膀胱炎の症状が完全に改善した後に感染したサイトメガロウイルスによる髄膜炎で死亡した。保存療法にて治癒しなかった 4 例は全例が死亡し、その 4 例(男性 3 例、女性 1 例)は剖検の結果、アデノウイルス感染性急性壊死性尿細管間質性腎炎を含む全身臓器障害で死亡したことが判明した。すなわち、造血幹細胞移植患者のアデノウイルス感染性急性壊死性尿細管間質性腎炎の発症率は、アデノウイルス性出血性膀胱炎の 28.6%(4/14)、全移植患者の 1.0%(4/402)であり、その死亡率は 100%であった。

以下に、壊死性尿細管間質性腎炎を含む全身臓器障害で死亡した 4 剖検例の臨床経過および剖検腎病理所見について記載する。

### 〔症例 1〕 46 歳、男性

多発性骨髄腫と診断され、各種化学療法を施行するも寛解に至らなかった。2 度の自家末梢血幹細胞移植を施行したが再発し、非血縁者間同種骨髄移植目的で当院血液内科に入院となった。移植前処置として全身放射線照射(total body irradiation : TBI)とシクロホスファミドが投与され、HLA1 座不一致の非血縁者間同種骨髄移植が施行された。急性移植片対宿主病(graft-versus-host-disease : GVHD)予防

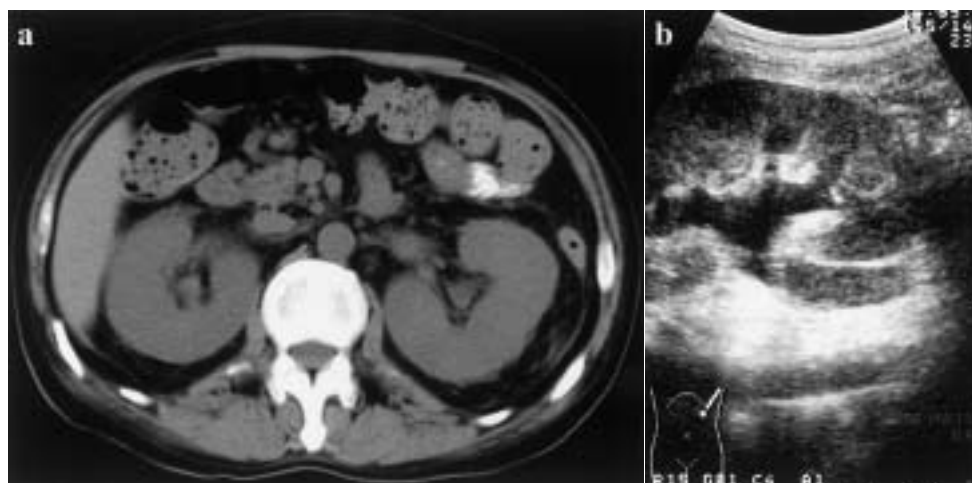
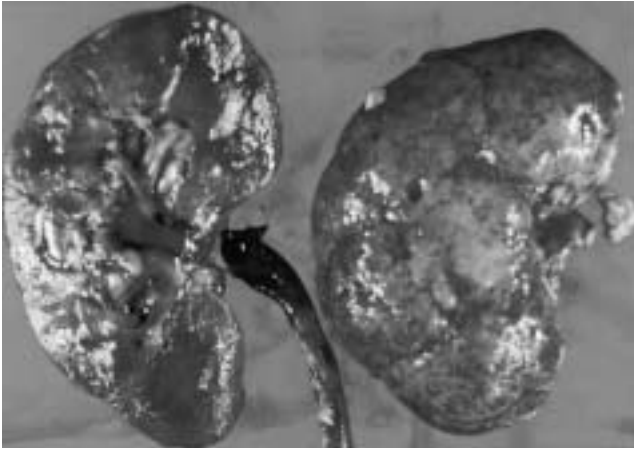


Fig. 1.

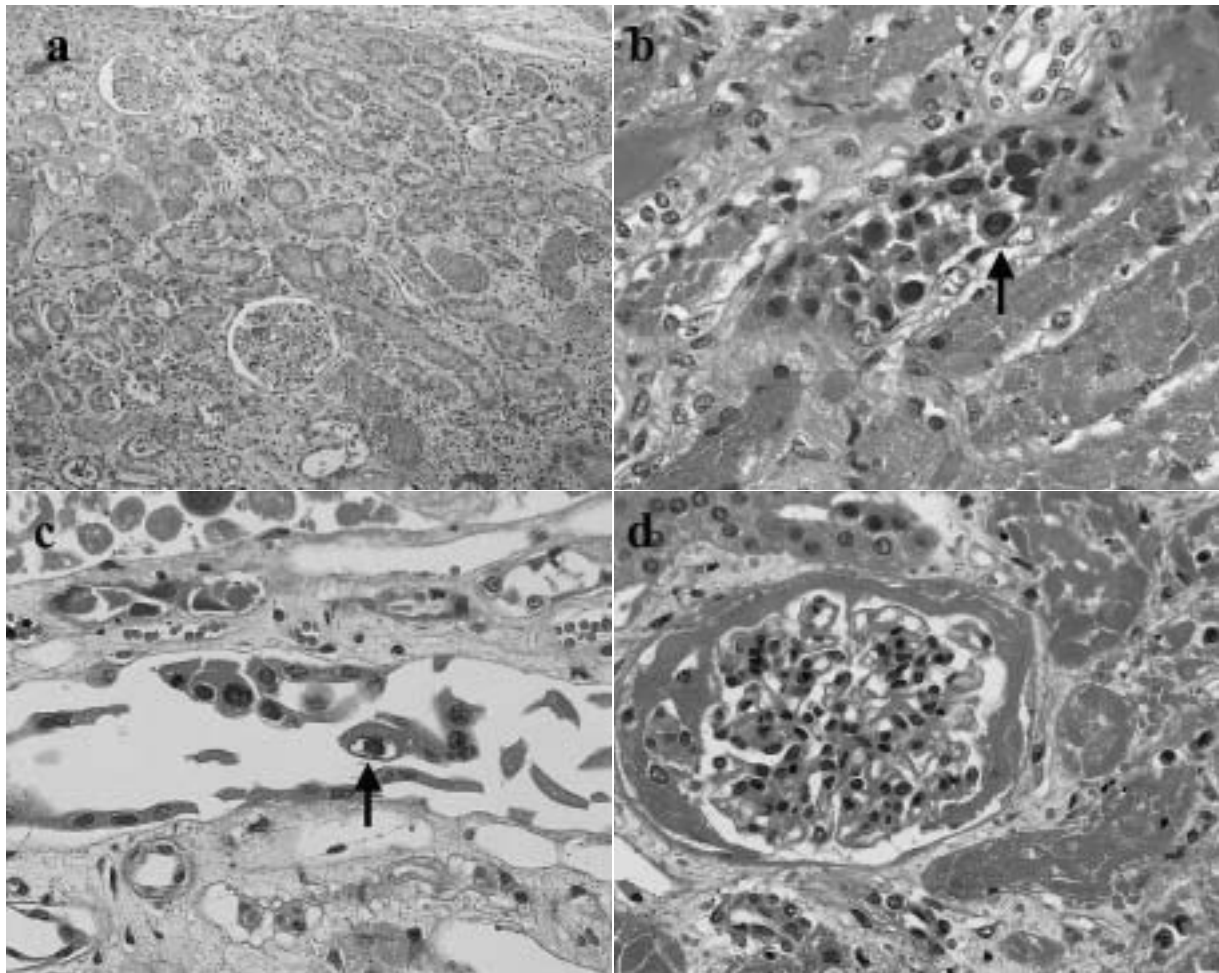
a : Abdominal computed tomogram on day 80 after HCT in case 1 shows bilateral swollen kidneys.

b : Abdominal ultrasonography on day 53 after HCT in case 3 shows bilateral hydronephrosis.



**Fig. 2. The cut surface of an enlarged kidney of case 1**  
The pelvis and ureter are slightly dilated with coagula. The mucosal surface is erosive.

のためメソトレキセートとタクロリムスが投与された。移植後第5病日に真菌感染、第25病日に下痢を認め、急性GVHD grade IIIと診断され治療中であったが、第60病日より突然の血尿が出現し、PCR検査で尿中アデノウイルスが陽性であったため、アデノウイルス感染による出血性膀胱炎と診断された。尿量を増すための輸液療法と、膀胱タンポナーデ予防のための持続的膀胱灌流を施行したが、第80病日より無尿状態となったため血液透析療法が開始された。このときの腹部CTでは両側腎臓は著明に腫大していたが(Fig. 1a)、水腎症は認めなかった。その後、アデノウイルス血症(血中アデノウイルスPCR検査陽性)が確認されたため、リバビリンとビダラビンの併用治療を施行したが、第94病日から頻回な痙攣と意識障害を認め、呼吸状態も悪化し、第99病日に死亡した。



**Fig. 3. Light microscopic pictures of the autopsied kidney. Extensive tubular nephritis is shown. Affected tubular cells have intranuclear inclusion bodies. (hematoxylin-eosin stain)**

a : magnification  $\times 400$ , case 1, b : Smudge cell, case 2 (arrow), c : Cowdry type A inclusion cell, case 3 (arrow), d : An adenovirus infected glomerulus in case 4. Epithelial change apparently extends to Bowman's capsule epithelia.



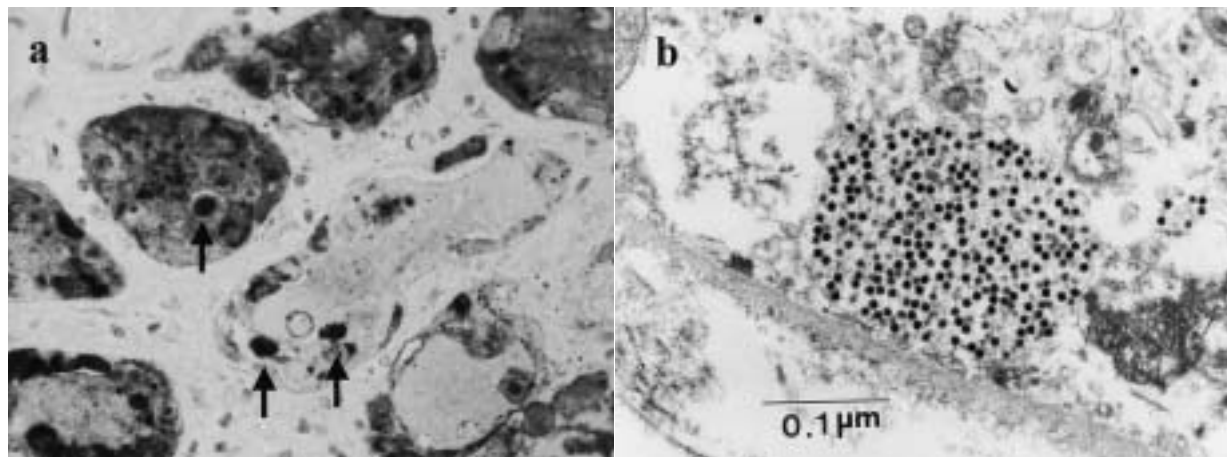


Fig. 4.

- a : Immunohistochemical staining with anti-adenovirus antibody reveals heavy ADV infection of the epithelium in case 1. (magnification  $\times 400$ )
- b : Electron micrographic findings of the autopsy sample of the kidney of case 1 show numerous, closely packed, uniform, spherical adenoviral particles in the nucleus and cytoplasm of tubular epithelial cells.

剖検では、両側腎臓の腫脹(右腎 285 g, 左腎 220 g), 腎盂から膀胱にかけて広範な出血を認めた(Fig. 2)。光顕所見では、大部分の尿細管は高度な変性・壊死に陥り(Fig. 3a), 尿細管上皮の核内に封入体形成を認めた。アデノウイルス免疫染色では、大部分の脱落した尿細管上皮細胞の核内でアデノウイルスが陽性であった(Fig. 4a)。電子顕微鏡所見では核内および細胞質内に球状(正 20 面体構造)のアデノウイルスを認めた(Fig. 4b)。腎盂, 尿管, 膀胱上皮はほとんど剥脱しており, アデノウイルス感染を確認できなかった。全身検索で, アデノウイルス感染は腎臓および肝臓に認められたが, 脳脊髄にはみられなかった。

#### 〔症例 2〕 25 歳, 男性

急性リンパ性白血病と診断され, 各種化学療法を施行したが, 寛解非導入のため, HLA 完全一致の非血縁者間同種骨髄移植が施行された。移植前処置として TBI とシタラビン, シクロホスファミドが投与された。GVHD 予防のため免疫抑制薬のシクロスポリン, メソトレキセートが投与された。移植後第 2 病日に残尿感, 下腹部痛, 血尿を認め, 尿中ウイルス分離培養およびアデノウイルス PCR で, アデノウイルス 11 型が陽性と判明し, アデノウイルス感染による出血性膀胱炎と診断された。輸液および持続的膀胱灌流を行ったが, 症状は改善しなかった。第 15 病日に GVHD grade I と診断されていたが, 第 24 病日に腎機能が急激に増悪し(Cr 0.6→3.2 mg/dL, 第 25 病日に意識障害, 多臓器不全が出現し, 第 27 病日に死亡した。

剖検では, 腎臓は両側とも著明に腫大し(右腎 185 g, 左腎 180 g), 腎盂, 尿管内腔は拡張し内部には凝血塊を認めた。光顕所見では, 尿細管, 腎盂, 尿管の粘膜上皮は変性・壊死し, 核内には封入体を認めた(Fig. 3b)。免疫組織染色では, 尿細管上皮, 腎盂粘膜上皮でアデノウイルスに陽性であり, 一部の膀胱上皮も陽性だった。全身検索で, アデノウイルス感染は腎臓, 尿管, 膀胱にみられた。

#### 〔症例 3〕 38 歳, 男性

急性前骨髄性白血病と診断され, 各種化学療法および非血縁者間同種骨髄移植を施行するも再発し, 臍帯血移植が施行された。移植前処置として TBI とシクロホスファミド, シクロスポリンが投与された。GVHD 予防のため, シクロスポリンが投与され, 治療経過中に急性 GVHD 症状は認めなかった。移植後第 23 病日より突然の血尿, 排尿時痛が出現した。尿中ウイルス分離培養およびアデノウイルス PCR でアデノウイルス 11 型が陽性であり, アデノウイルス感染による出血性膀胱炎と診断された。輸液, 持続的膀胱灌流を施行し, 血尿, 排尿時痛はいったん改善したが, 再度増悪を認めた。腹部超音波検査では, 両側腎盂尿管は拡張し, 両側水腎症の所見であった(Fig. 1b)。また膀胱壁はびまん性に肥厚し, 膀胱内部に 31×19 mm 大の血腫を認めた。第 52 病日より全身の痙攣重積発作が出現し, 腎機能も徐々に増悪した。第 61 病日に無尿となり, 第 63 病日に死亡した。

剖検では, 両側腎臓は暗褐色に腫大(右腎 200 g, 左腎

Table. Characteristics of 4 cases

|                               | Case 1        | Case 2                  | Case 3                  | Case 4                               | Average±SD |
|-------------------------------|---------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------------------|------------|
| Gender                        | M             | M                       | M                       | F                                    |            |
| Age(years)                    | 46            | 25                      | 38                      | 54                                   | 40.8±12.4  |
| Underlying disease            | MM            | ALL                     | AML                     | ALL                                  |            |
| Stem cells                    | BM            | BM                      | CB                      | CB                                   |            |
| Acute GVHD grade              | III           | I                       | —                       | —                                    |            |
| HC                            | +             | +                       | +                       | +                                    |            |
| Acute renal failure           | +             | +                       | +                       | +                                    |            |
| HD therapy                    | +             | —                       | —                       | —                                    |            |
| Onset of HC after HCT(days)   | 60            | 2                       | 23                      | 10                                   | 23.8±25.7  |
| Survival after HCT(days)      | 99            | 27                      | 63                      | 46                                   | 58.8±30.6  |
| Survival after HC(days)       | 39            | 25                      | 40                      | 36                                   | 35.0±6.9   |
| Urine PCR                     | +             | +                       | +                       | +                                    |            |
| Isolation of ADV in urine     | —             | +                       | +                       | +                                    |            |
| PCR detection of ADV in blood | +             | —                       | —                       | —                                    |            |
| Serotype of ADV               | ND            | 11                      | 11                      | 11                                   |            |
| Antiviral therapy             | +             | —                       | —                       | —                                    |            |
| Infected organs               | kidney, liver | kidney, ureter, bladder | kidney, ureter, bladder | kidney, ureter, bladder, liver, lung |            |

Abbreviations are :

MM : multiple myeloma, ALL : acute lymphocytic leukemia, AML : acute myelocytic leukemia, BM : bone marrow, CB : cord blood, HC : hemorrhagic cystitis, HD : hemodialysis, HCT : hematopoietic cell transplantation, PCR : polymerase chain reaction, ADV : adenovirus

150 g), 緊満し, 腎盂から尿管にかけて凝血塊が付着していた。光顕所見では, 尿管は広範に壊死に陥り, 一部の糸球体にも壊死が及んでいた。尿管上皮には多数の核内封入体を認めた (Fig. 3c)。アデノウイルス免疫染色では尿管上皮の大部分が陽性となり, 尿管, 膀胱にもアデノウイルス陽性の上皮細胞を認めた。アデノウイルスによる感染臓器は腎臓のほか, 尿管, 膀胱だった。

#### 〔症例 4〕 54 歳, 女性

フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病と診断され, 各種化学療法を施行するも再発し, 臍帯血移植が施行された。移植前処置として TBI とシクロホスファミド, シクロスポリンが投与された。GVHD 予防のため, シクロスポリン, メソトレキセートが投与され, 治療経過中に急性 GVHD 症状は認めなかった。移植後第 10 病日, 突然の血尿, 排尿時痛が出現した。尿中ウイルス分離培養およびアデノウイルス PCR で, アデノウイルス 11 型が陽性であり, アデノウイルス感染による出血性膀胱炎と診断された。輸液, 持続的膀胱灌流を施行したが, 血尿, 排尿時痛は改善しなかった。その後腎機能は増悪し (Cr 0.7→2.2 mg/dL), 腹部超音波検査では両側水腎症を認め, 腎後性腎不全と診断された。第 39 病日より突然の呼吸不全が出現し人工呼

吸器管理となったが, 呼吸状態は改善せず, 第 46 病日に死亡した。

剖検では, 両側腎臓は暗褐色に腫大 (右腎 250 g, 左腎 245 g), 緊満し, 腎盂に出血を伴っていた。光顕所見では, 尿管や腎盂, 尿管, 膀胱粘膜は広範に壊死に陥り, 残存した上皮には多数の核内封入体を認めた。一部の糸球体にも壊死が及んでいた (Fig. 3d)。アデノウイルス免疫染色では大部分が陽性だった。全身検索ではアデノウイルスによる感染臓器は腎臓, 尿管, 膀胱, 肝臓, 肺であり, アデノウイルス肺炎が呼吸不全の原因だった。

#### 4 剖検例のまとめ

自験 4 例の臨床病像の特徴を Table に整理した。平均年齢は 40.8±12.4 歳, 男/女比は 3/1 であった。原疾患は多発性骨髄腫が 1 例, 急性前骨髄性白血病が 1 例, 急性リンパ性白血病が 2 例であった。移植方法は非血縁者間同種骨髄移植が 2 例, 臍帯血移植が 2 例であった。2 例で急性 GVHD が発症し, 重症度分類で grade III が 1 例, grade I が 1 例であった。出血性膀胱炎の発症から死亡までの期間は平均 35 日 (範囲 : 25~40) であった。アデノウイルスの血清型は検討可能であった 3 例とも B 群 11 型であった。4 例の剖検結果から病理学的には全例で, ①両側腎臓の著明

な腫大と腎盂から尿管にかけての出血(Fig. 2), ②尿細管の高度な拡張, 上皮細胞の変性・壊死(Fig. 3a), ③尿細管上皮細胞の核内封入体形成(Fig. 3b: smudge cell, Fig. 3c: Cowdry type A inclusion cell), ④アデノウイルスに対する免疫染色で尿細管上皮細胞に陽性(Fig. 4a)といった所見を認めた。症例 3, 4 では一部の糸球体にも壊死が及んでいた(Fig. 3d)。症例 1 では電子顕微鏡所見で尿細管上皮細胞にアデノウイルスの粒子を認めた(Fig. 4b)。

## 考 察

アデノウイルスは直径 60~70 nm の対称正 20 面体を呈する二本鎖 DNA ウイルスである。ウイルス粒子のヘキソソ蛋白上のエピトープが決定する中和抗体により, 51 の血清型に分類され, さらに血球凝集反応の特徴により A~F の 6 群に分類される。これら 6 群では物理学的性状や血清学的特徴のみならず, その病原性や疾患も一致するとされ, A, F 群では胃腸炎, B, E 群では上気道炎, 尿路感染, D 群は角結膜炎を主に呈し, 出血性膀胱炎の病原としては B 群 11 型が最も有名である<sup>5~9)</sup>。本研究でも, 尿中ウイルス分離培養により症例 2, 3, 4 でウイルス分類が可能だったが, 全例でアデノウイルス B 群 11 型が同定された。

アデノウイルスによる壊死性尿細管間質性腎炎は, Ito ら<sup>10)</sup>により 1991 年に報告された。それによると, 典型的な光顕組織像では尿細管は高度に変性・壊死・拡張をきたし, 周囲の間質には単球, 形質細胞の浸潤を認める。尿細管細胞核内は好塩基性封入体で満たされ, 核辺縁が不鮮明なすりガラス状を呈する封入体形成を認める。さらに, アデノウイルスの抗原に対する抗体を用いた免疫組織染色により尿細管上皮細胞の核内にアデノウイルスの粒子が同定される場合は, 確定診断してよいとされている。糸球体に関しては, 尿細管に高度な変性・壊死がある場合でも, そのほとんどが正常に保たれることが多い<sup>1,4,10,11)</sup>。本研究でも全例の剖検腎病理組織で尿細管は高度に変性・壊死・拡張をきたし, 尿細管上皮細胞の核内には封入体形成を認めた。全例とも免疫組織染色で変性, 脱落した尿細管上皮細胞の核内にアデノウイルス陽性であり, アデノウイルスによる壊死性尿細管間質性腎炎として典型的だった。また症例 1 では, 電子顕微鏡所見でも尿細管上皮細胞にアデノウイルスの粒子が確認された。

造血幹細胞移植後患者におけるアデノウイルスの腎臓や全身主要臓器への感染経路は, 膀胱粘膜や骨盤内の領域リンパ節に潜伏し再活性化したアデノウイルスによる逆行性

感染, 移植ドナーからの持ち込みによる感染, 水平感染, などさまざまな機序が推察されている<sup>3)</sup>。病理所見上, 尿細管上皮細胞に加え, 膀胱, 尿管の上皮細胞へと連続してアデノウイルスが同定される場合は, 感染経路として再活性化したアデノウイルスによる膀胱からの逆行性感染が最も疑われる。本研究でも, 膀胱, 尿管上皮の極度な脱落により検討が困難だった 1 例(症例 1)を除き, 3 例で尿細管上皮細胞に加え, 膀胱, 尿管の上皮細胞に連続してアデノウイルスを認め, 膀胱からの逆行性感染による腎臓, 全身への播種が推測された。

造血幹細胞移植後のアデノウイルスによる出血性膀胱炎の症状は, 血尿(78%), 乏尿(38%)が多いとされるが<sup>4)</sup>, 本研究でも全例で経過中に血尿, 乏尿を認めた。出血性膀胱炎の発症時期は, 移植後数日から 2 週間前後で発症する早期出血性膀胱炎と, それ以降に発症する晩期出血性膀胱炎に分類され, アデノウイルス感染で発症する出血性膀胱炎は後者に属するとされている。しかし本研究では, 4 例の出血性膀胱炎の発症時期は移植後 2~60 日と範囲が広く, 症例 2 と症例 4 では移植後 2 週間以内に発症しており, アデノウイルスによる出血性膀胱炎の発症が必ずしも晩期出血性膀胱炎とは限らなかった。

通常, アデノウイルスによる出血性膀胱炎の臨床経過は, 尿量増加目的の補液や膀胱タンポナーデ予防の持続的膀胱灌流による保存的治療にて, その大多数が自然軽快する。本研究では, 造血幹細胞移植患者のアデノウイルス感染性出血性膀胱炎の発症率は 3.5%であり, その死亡率は 35.7%(5/14)であった。しかし造血幹細胞移植患者, HIV 感染患者など免疫抑制状態下の患者では, アデノウイルスによる出血性膀胱炎を発症後, ウイルスは腎臓, 尿管, 膀胱, 肝臓, 腸管, 肺, 脳, 骨髄と広範囲に主要臓器に播種し, とくに重症化や死亡に至るとの研究報告を認める<sup>1~3,12)</sup>。本研究では, 死亡に至った 5 例中 4 例(80%)が壊死性尿細管間質性腎炎といくつかの主要臓器にアデノウイルスの播種感染を認めており, これが 4 例で重症化から死亡に至る主因であったことは上記研究報告と一致していた。残りの 1 例は出血性膀胱炎治療後にサイトメガロウイルス髄膜炎で死亡していた。以上より, 造血幹細胞移植後アデノウイルスによる出血性膀胱炎全般の生命予後は必ずしも不良ではないが, アデノウイルスによる主要臓器への播種が起こる症例では, 全身状態の増悪から死亡に至る可能性が高く致死的であると考えられる。

急性 GVHD や免疫抑制薬の投与は, 造血幹細胞移植治療の経過で避けられないものである。これまでの研究から,



造血幹細胞移植後のアデノウイルスによる出血性膀胱炎の発症、腎臓や全身への播種、重症化に対する危険因子として、急性 GVHD 重症度分類 Grade II 以上、2 剤以上の免疫抑制薬の使用、移植前アデノウイルス抗体陽性などがあげられている<sup>10,13~16</sup>。しかし本研究では、3 例(症例 2~4)で急性 GVHD の重症度分類が Grade I 以下であり、また症例 3 では GVHD に対する免疫抑制薬の投与が 1 剤のみであったことから、必ずしもこれらの危険因子でアデノウイルスによる出血性膀胱炎の発症や腎臓、全身への播種、重症化への移行の危険性を予知するのは困難と思われた。移植前のアデノウイルスの同定に関しては、本研究では全例で検討されておらず、評価はできなかった。

造血幹細胞移植後のアデノウイルス感染に対する治療に関しては、リバビリン、シドフォビル、ビダラビン、adenine arabinoside による抗ウイルス薬治療が選択される<sup>2,17~22</sup>。しかし、それらによる治療の有効性は、造血幹細胞移植後のアデノウイルスによる全身播種や重症化症例においては必ずしも高くない。La Rosa ら<sup>14</sup>)や Bordigoni ら<sup>23</sup>)は、リバビリンによる治療に関して検討し、20%前後の有効率としている。本研究の症例 1 でも、リバビリンによる経口治療を施行したが、アデノウイルスの排除までには至らなかった。Ljungman ら<sup>24</sup>)は、シドフォビルによる経静注治療の有効率を検討し、69%の高い有効率としている。本研究の症例 1 でもシドフォビルによる治療も検討されたが、本邦ではシドフォビルは未発売であり、緊急購入も困難だったため使用できなかった。

Chakrabarti ら<sup>25</sup>)は、造血幹細胞移植後のアデノウイルス感染に対する治療の有効性に関わる因子について検討し、診断確定前の治療開始の有無、診断確定から治療開始までの時間をあげている。早期診断、早期治療の開始の重要性は言うまでもないが、アデノウイルス感染症に対する迅速な診断法や有効な治療法の確立までには至っておらず、治療開始が遅れる場合もしばしば認められる。本研究では、4 剖検例の出血性膀胱炎発症から死亡までの期間を検討したが、平均 35 日(範囲; 25~40 日)と短く、出血性膀胱炎の発症からの重症化や死亡までの経過は急峻だと考えられる。造血幹細胞移植後の血尿、乏尿に対し、保存的治療のみで 1~2 週間以上症状の改善を認めない場合、アデノウイルスによる感染播種や重症化への危険性も考え、積極的な抗ウイルス治療を開始する必要があると考えられた。井山ら<sup>17</sup>)は、同種末梢血幹細胞移植後、アデノウイルスによる出血性膀胱炎、腎臓へ播種をきたした症例を報告し、尿中 N-アセチル-β-D-グルコサミニダーゼ(NAG)が腎

尿細管への感染や障害の程度を推測するうえで有用としている。残念ながら本研究では全例で尿中 NAG 値が測定されておらず評価できなかったが、アデノウイルス感染による腎尿細管障害の早期発見のために、器質的障害マーカーとしての尿中 NAG の可能性について、今後検討を予定している。

## 結 論

造血幹細胞移植施行後にアデノウイルスによる急性壊死性尿細管間質性腎炎を発症した 4 剖検例の臨床病像および腎臓の病理組織学的特徴について報告した。造血幹細胞移植後アデノウイルスによる出血性膀胱炎の発症率は 3.5%(14/402)であり、そのうち急性壊死性尿細管間質性腎炎に進展し死亡に至ったのは、14 例中 4 例(28.6%)であった。すなわち、同種骨髄移植患者で急性壊死性尿細管間質性腎炎の発症率は 1.0%(4/402)で、死亡率は 100%であった。いったんアデノウイルスの主要臓器播種が起ると、比較的短い期間で全身状態は悪化し死亡に至る。アデノウイルス感染症に対しては、いまだ迅速な診断法や有効な治療法は確立されておらず、診断や治療の確立に向けての更なる累積研究が必要と考える。

## 謝 辞

本研究全般にわたり多大なご協力をいただきました駒込病院血液内科 坂巻 壽先生、秋山秀樹先生、山下卓也先生、および電子顕微鏡検索および図の作成にご協力いただいた駒込病院病理科 塩沢由美子技師に深謝致します。

## 文 献

1. Mori K, Yoshihara T, Nishimura Y, Uchida M, Katsura K, Kawase Y, Hatano I, Ishida H, Chiyonobu T, Kasubuchi Y, Morimoto A, Teramura T, Imashuku S. Acute renal failure due to adenovirus-associated obstructive uropathy and necrotizing tubulointerstitial nephritis in a bone marrow transplant recipient. *Bone Marrow Transplant* 2003 ; 31 : 1173-1176.
2. Miyamura K, Hamaguchi M, Taji H, Kanie T, Kohno A, Tanimoto M, Saito H, Kojima S, Matsuyama T, Kitaori K, Nagafuji K, Sato T, Kodera Y. Successful ribavirin therapy for severe adenovirus hemorrhagic cystitis after allogeneic marrow transplant from close HLA donors rather than distant donors. *Bone Marrow Transplant* 2000 ; 25 : 545-548.
3. Shields AF, Hackman RC, Fife KH, Corey L, Meyers JD. Adenovirus infections in patients undergoing bone-marrow transplantation. *N Engl J Med* 1985 ; 312 : 529-533.
4. Bruno B, Zager RA, Boeckh MJ, Gooley TA, Myerson DH, Huang ML, Hackman RC. Adenovirus nephritis in hematopoie-

- tic stem-cell transplantation. *Transplantation* 2004 ; 77 : 1049-1057.
5. Yagisawa T, Nakada T, Takahashi K, Toma H, Ota K, Yaguchi H. Acute hemorrhagic cystitis caused by adenovirus after kidney transplantation. *Urol Int* 1995 ; 54 : 142-146.
  6. Mei YF, Wadell G. Highly heterogeneous fiber genes in the two closely related adenovirus genome types Ad35p and Ad34a. *Virology* 1995 ; 206 : 686-689.
  7. Londergan TA, Walzak MP. Hemorrhagic cystitis due to adenovirus infection following bone marrow transplantation. *J Urol* 1994 ; 151 : 1013-1014.
  8. Miyamura K, Takeyama K, Kojima S, Minami S, Matsuyama K, Morishima Y, Kodera Y. Hemorrhagic cystitis associated with urinary excretion of adenovirus type 11 following allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1989 ; 4 : 533-535.
  9. Numazaki Y, Shigeta S, Kumasaka T, Miyazawa T, Yamanaka M, Yano N, Takai S, Ishida N. Acute hemorrhagic cystitis in children. Isolation of adenovirus type 11. *N Engl J Med* 1968 ; 278 : 700-704.
  10. Ito M, Hirabayashi N, Uno Y, Nakayama A, Asai J. Necrotizing tubulointerstitial nephritis associated with adenovirus infection. *Hum Pathol* 1991 ; 22 : 1225-1231.
  11. Yuzawa Y, Aoi N, Fukatsu A, Ichida S, Yoshida F, Akatsuka Y, Minami S, Kodera Y, Matsuo S. Acute renal failure and degenerative tubular lesions associated with *in situ* formation of adenovirus immune complexes in a patient with allogeneic bone marrow transplantation. *Transplantation* 1993 ; 55 : 67-72.
  12. Hierholzer JC, Wigand R, Anderson LJ, Adrian T, Gold JW. Adenoviruses from patients with AIDS : a plethora of serotypes and a description of five new serotypes of subgenus D (types 43-47). *J Infect Dis* 1988 ; 158 : 804-813.
  13. Asano Y, Kanda Y, Ogawa N, Sakata-Yanagimoto M, Nakagawa M, Kawazu M, Goyama S, Kandabashi K, Izutsu K, Imai Y, Hangaishi A, Kurokawa M, Tsujino S, Ogawa S, Aoki K, Chiba S, Motokura T, Hirai H. Male predominance among Japanese adult patients with late-onset hemorrhagic cystitis after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2003 ; 32 : 1175-1179.
  14. La Rosa AM, Champlin RE, Mirza N, Gajewski J, Giralt S, Rolston KV, Raad I, Jacobson K, Kontoyannis D, Elting L, Whimbey E. Adenovirus infections in adult recipients of blood and marrow transplants. *Clin Infect Dis* 2001 ; 32 : 871-876.
  15. Hale GA, Heslop HE, Krance RA, Brenner MA, Jayawardene D, Srivastava DK, Patrick CC. Adenovirus infection after pediatric bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1999 ; 23 : 277-282.
  16. Murphy GF, Wood DP Jr, McRoberts JW, Henslee-Downey PJ. Adenovirus-associated hemorrhagic cystitis treated with intravenous ribavirin. *J Urol* 1993 ; 149 : 565-566.
  17. 井山 諭, 松永卓也, 藤見章仁, 村瀬和幸, 栗林景晶, 佐藤 勉, 平山泰生, 坂牧純夫, 幸田久平, 新津洋司郎. 経口リバビリンが奏効した造血幹細胞移植後アデノウイルス関連血球貪食症候群. *臨床血液* 2005 ; 46 : 363-367.
  18. Abe S, Miyamura K, Oba T, Terakura S, Kasai M, Kitaori K, Sasaki T, Kodera Y. Oral ribavirin for severe adenovirus infection after allogeneic marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2003 ; 32 : 1107-1108.
  19. Hatakeyama N, Suzuki N, Kudoh T, Hori T, Mizue N, Tsutsumi H. Successful cidofovir treatment of adenovirus-associated hemorrhagic cystitis and renal dysfunction after allogeneic bone marrow transplant. *Pediatr Infect Dis J* 2003 ; 22 : 928-929.
  20. Kawakami M, Ueda S, Maeda T, Karasuno T, Teshima H, Hiraoka A, Nakamura H, Tanaka K, Masaoka T. Vidarabine therapy for virus-associated cystitis after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1997 ; 20 : 485-490.
  21. Kitabayashi A, Hirokawa M, Kuroki J, Nishinari T, Niitsu H, Miura AB. Successful vidarabine therapy for adenovirus type 11-associated acute hemorrhagic cystitis after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1994 ; 14 : 853-854.
  22. Liles WC, Gushing H, Holt S, Bryan C, Hackman RC. Severe adenoviral nephritis following bone marrow transplantation : successful treatment with intravenous ribavirin. *Bone Marrow Transplant* 1993 ; 12 : 409-412.
  23. Bordigoni P, Garret AS, Venard V, Witz F, Le Faou A. Treatment of adenovirus infections in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2001 ; 32 : 1290-1297.
  24. Ljungman P, Ribaud P, Eyrich M, Matthes-Martin S, Einsele H, Bleakley M, Machaczka M, Bierings M, Bosi A, Gratecos N, Cordonnier C ; Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Cidofovir for adenovirus infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation : a survey by the Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2003 ; 31 : 481-486.
  25. Chakrabarti S, Mautner V, Osman H, Collingham KE, Fegan CD, Klapper PE, Moss PA, Milligan DW. Adenovirus infections following allogeneic stem cell transplantation : incidence and outcome in relation to graft manipulation, immunosuppression, and immune recovery. *Blood* 2002 ; 100 : 1619-1627.