

特集：尿細管間質性腎障害

各論：尿細管間質性腎障害の最近の話題

ウイルス感染に伴う間質性腎障害

西 慎一

はじめに

ウイルス感染に伴う間質性腎障害は、免疫抑制状態にある症例と非免疫抑制状態にある症例により、異なるウイルスにより異なるタイプの間質性腎障害を呈する。まず、免疫抑制状態にある症例、すなわち、腎移植や骨髄移植などの移植患者、自己免疫疾患や悪性腫瘍の患者などでは、アデノウイルス(ADV)、サイトメガロウイルス(CMV)、EBウイルス(EBV)、BKウイルス(BKV)などが病原ウイルスとなり、尿細管間質性腎炎が惹起される。一方、非免疫抑制状態にある症例では、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)、ムンプスウイルス、インフルエンザウイルス、麻疹ウイルス、水痘ウイルスなどによる尿細管間質性腎炎、急性尿細管壊死を含む間質性腎障害の報告がみられる(表)。

本稿では、ウイルス感染に伴う間質性腎障害のそれぞれの臨床的特徴と組織学的特徴について記載する。

免疫抑制状態にある症例にみられるウイルス性 間質性腎障害

1. アデノウイルス(ADV)腎症

ADVによる腎尿路系の感染症は移植後に好発する。移植後早期(3カ月以内)に発症することが比較的多い。典型的な症状は出血性膀胱炎であり、膀胱刺激症状による疼痛と頻尿がみられる。同時に、血清クレアチニン値の上昇がみられることがあり、重症の場合は組織学的にも尿細管間質性腎炎の所見が観察される。ただし、腎移植の場合はADV感染を契機とした急性拒絶反応が混在している場合もあり、両者の鑑別が難しい。ADV感染は、唾液、鼻水、糞便などを介して飛沫感染で伝染する。51の血清型が知られてお

表 間質性腎障害を起こすウイルス

1. 免疫抑制状態にある症例に間質性腎障害を起こすウイルス
 - アデノウイルス(ADV)
 - サイトメガロウイルス(CMV)
 - EBウイルス(EBV)
 - BKウイルス(BKV)
2. 非免疫抑制状態にある症例に間質性腎障害を起こすウイルス
 - 1)急性尿細管間質性腎炎型(ATIN型)
 - ヒト免疫不全ウイルス(HIV)
 - ムンプスウイルス
 - 2)急性尿細管壊死型(ATN型)
 - インフルエンザウイルス
 - 麻疹ウイルス
 - 出血熱型ウイルス

り、血清型ごとに親和性の高い組織が異なる。尿路感染症を起こしやすい血清型は7, 11, 34, 35などである¹⁾。診断としては、血液・尿検体PCR法、尿ウイルス培養法などが用いられる。

組織学的には、尿細管上皮細胞の核変性、尿細管上皮細胞の変性、間質への細胞浸潤が見られる(図1a)。抗ADV抗体を用いて免疫染色を行うと感染した尿細管上皮細胞が陽性を示すので、これが診断の一助となる(図1b)。症例によっては肉芽腫を形成することも報告されている²⁾。

治療としては、特異的な治療法はなく、免疫抑制薬の減量が中心となる。重症であれば、抗ウイルス薬、人免疫グロブリンが使用されることもある³⁾。通常は自然経過で軽快する。出血性膀胱炎の症状緩和に対してグリチルリチンが有効ともいわれている。

2. サイトメガロウイルス(CMV)腎症

CMVのpp-57抗原(C7-HRP)を利用したアンチゲネミア診断法の普及により、早期診断と早期治療が可能となり、重症CMV腎症をみることは稀となった。血清クレアチニ

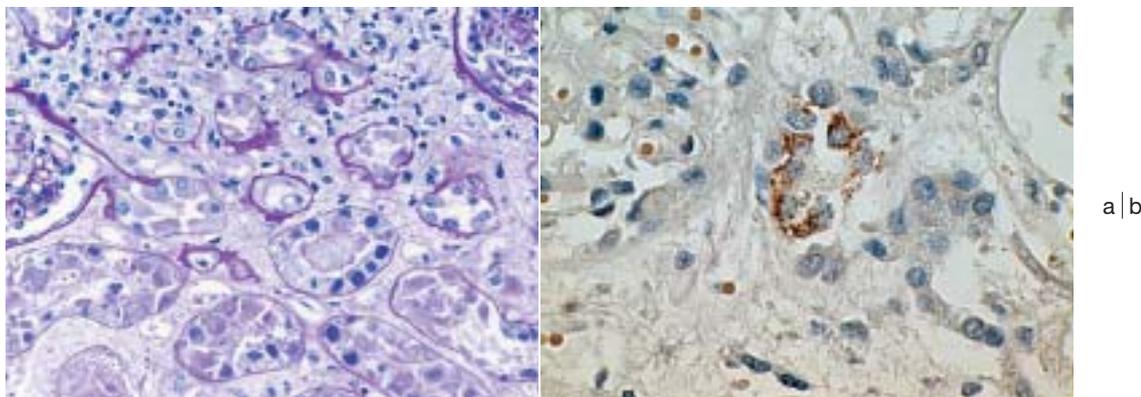


図 1 アデノウイルス腎症

- a : 尿細管上皮細胞の核変性と尿細管周囲の細胞浸潤
 b : 抗アデノウイルス抗体による変性した尿細管上皮細胞の陽性反応像

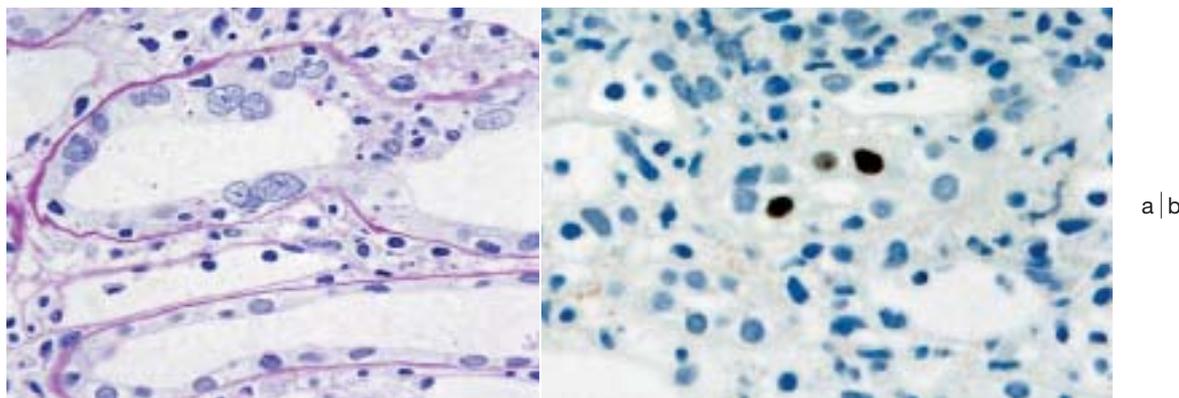


図 2 BK ウイルス腎症

- a : 尿細管上皮細胞の空胞変性を伴う核腫大，尿細管炎と変性した尿細管上皮細胞周囲の細胞浸潤
 b : 抗 SV40 抗体による変性核の陽性反応像

ン値の上昇が起こり，同時に白血球減少，血小板減少などがみられる。病理学的には尿細管上皮細胞の核内に封入体が見られ，同時に間質への細胞浸潤が観察される⁴⁾。特に発症リスクが高いのは，移植レシピエントが CMV 抗体陰性で，ドナーが CMV 抗体陽性の持ち込み感染の危険がある場合である。最近では，中高年になっても CMV 抗体を自然獲得していない症例も目立つ。

治療としては，抗ウイルス薬であるガンシクロビル，バルガンシクロビルを用いる⁵⁾。ガンシクロビルが効かない治療抵抗性 CVM の出現もあり，そのような場合はホスカルネットを使用する。これらの抗ウイルス薬には，副作用として腎毒性，肝機能障害，電解質異常，貧血などがあり注意して使用する必要がある。ホスカルネットによる尿細管間質障害も報告されている^{6,7)}。

病理学的にみられる間質細胞の浸潤は，一般的に間質性

腎炎と比較して，OKT8⁺/4⁺比が高いのが特徴といわれている。以前から糸球体病変も CMV 感染で発症するのではないかという議論がある。

3. EB ウイルス (EBV) 腎症

EB ウイルス感染は，初感染の場合は，臨床的には発熱，肝脾腫，リンパ節腫脹を伴う伝染性単核球症の症状を呈する。このような病態に合併して急性尿細管間質性腎炎を起こす症例が稀に報告されている⁸⁾。VCA IgM 抗体の上昇が参考となる。さらにこれも稀ではあるが，慢性尿細管間質性腎炎を引き起こすことも報告されている⁹⁾。

もう一つ別の感染病態として慢性活動性 EBV 感染症がある。こちらは，持続的にウイルスが臓器内に存在し増殖し，リンパ増殖性疾患を併発することがある。したがって，腎臓内にリンパ濾胞様構造をもつリンパ腫様細胞浸潤をみることがある。いわゆる posttransplant lymphoproliferative

disorder (PTLD)を引き起こすウイルスである¹⁰⁾。B細胞系のリンパ球が増殖することが多い。特に小児腎移植では、EBVに未感染の症例もあり、移植後のウイルス抗体価の上昇と、PTLDの出現との関連を注意深く経過観察する必要がある。

臨床的には、ウイルスDNAの定量、組織学的診断としては、免疫染色と診断キット(EBER-ISH)による *in situ* hybridization法を用いることができる。

4. BKウイルス(BKV)腎症

BKVは、尿路系組織に親和性が高く、成人の80~90%が不顕性感染をしている。正常では下部尿路組織に存在するだけであり、腎臓内の皮質組織までは上行して感染を起していない。免疫抑制状態では、最初は腎皮質内の遠位尿細管上皮細胞、進行すると近位尿細管上皮細胞の核内で増殖を開始する。BKV腎症は、移植後早期の1年以内に多く発症するといわれる。現在の免疫抑制療法下では、1~10%の症例に発症するといわれている。病初期には核内で増殖するのみであるが、進行すると核変性が起き、封入体、網目状変化、空胞状変化、無構造状変化などが見られる(図2a)。これらの変性核を有する細胞が脱落し尿中に現われると、decoy cellとして尿細胞診で診断される。初期の組織障害では、核内のウイルス増殖があるのみで、尿細管上皮細胞の変性もない。進行すると、尿細管上皮細胞の変性、基底膜からの剥離が起り、周囲の間質への炎症性細胞の浸潤が始まる。他の尿細管間質性腎炎と異なり形質細胞が多いことが特徴といわれる。また、形質細胞はIgM産生型が主であるといわれる。最終的には尿細管の萎縮、そして周囲組織の線維化が起る。一度罹患したグラフトの予後は不良で、約半数がグラフトロスに向かうといわれている^{11,12)}。

検査法としては、腎機能の低下以前に尿中 decoy cellが陽性となるといわれるので、一定の間隔での尿細胞診が手かかりとなる¹³⁾。腎機能の低下兆候が認められる場合は、血中PCRを用いて感染を確認する。10⁴ copies/mL以上の増加が認められるときに陽性と判断する。組織学的に確定する場合は、腎生検組織における抗SV40抗体を用いて陽性核の存在を確認する(図2b)。感染部位では、尿細管基底膜や傍尿細管毛細血管基底膜にC4dが陽性となる場合がある¹⁴⁾。

治療としては、まず免疫抑制薬の減量・中止を行う。ただし、拒絶反応も合併している場合、あるいは拒絶反応と区別がつかない場合があり、このような場合は、免疫抑制薬を減量する前にパルス療法を行うことも勧められる。抗

ウイルス薬 cidofovir, lefrelumide, 免疫グロブリン大量静注療法なども海外では使用され、一定の効果があることも報告されている。効果判定には免疫抑制薬の減量後に decoy cellが陰性化することを確認しておく。

非免疫抑制状態にある症例にみられるウイルス性間質性腎障害

冒頭でも述べたように、非免疫抑制状態の症例では、急性尿細管間質性腎炎(ATIN)を惹起するウイルス感染と急性尿細管壊死(ATN)を引き起こすウイルス感染がある(表)。前者は少なくほとんど後者である。それぞれについて解説する。

1. ATIN型

1) ヒト免疫不全ウイルス(HIV)腎症

HIVに伴う腎障害は実に多彩である。総称として human immunodeficiency virus-associated nephropathy (HIVAN) という用語が用いられる。特に間質性腎障害としては、腎盂腎炎、腎実質感染症、尿細管間質性腎炎、急性尿細管壊死、腎内動脈硬化症、アミロイドシースなどがみられる。尿細管間質性腎炎では、急性あるいは慢性の所見があり、抗ウイルス薬、非ステロイド系消炎鎮痛薬が原因となる場合と、HIVそのものが尿細管間質性腎炎を惹起することがあるようである。どちらかというとな前者の原因によるものが多い^{15,16)}。

腎実質感染症は、カンジダ、クリプトコッカスなどの真菌感染や、結核菌感染などにより発症する。そのほかに糸球体腎炎も発症する。組織型としては、膜性増殖性糸球体腎炎、巣状分節性糸球体硬化症、膜性腎症、管内性増殖性糸球体腎炎、IgA腎症などさまざまなものが報告されている。抗ウイルス薬による糖尿病発症も多いため、糖尿病性腎症の報告もある。

本邦の場合は、最も多い間質性腎障害は急性尿細管壊死のようである。患者の病態が重篤化し、多臓器不全になって死亡する症例の病理標本が集まるためと考えられている。糸球体腎炎の報告は本邦ではほとんどみられない。しかし、HIV感染患者における尿蛋白陽性率は50%、尿潜血陽性率は11.3%、両者陽性率は8.4%であり、HARRT療法の進歩により腎障害の進行例は抑制されているが、HIV患者が増加している本邦では、将来的には、末期腎不全患者が増加することも危惧されている¹⁷⁾。

2) ムンプスウイルス腎症

ムンプスウイルスによる感染で、尿細管間質性腎炎の報

告が稀ではあるが認められる。重篤なムンプスウイルス感染では、肺炎、膝炎、睾丸炎、卵巣炎、心筋炎などの臓器障害がよく知られているが、たまに腎臓も臓器障害の標的となるようである¹⁸⁾。

2. ATN 型

1) インフルエンザウイルス腎症

報告の多くが小児例であるが、インフルエンザウイルスによる腎障害の報告がある。そのメカニズムは、高熱による横紋筋融解症を契機とした急性尿管壊死である。臨床的には急性腎障害に陥る。脳症などと異なり比較的可逆性のある障害である¹⁹⁾。

新型インフルエンザである H1N1 感染では、コンプロマイズト症例における急性腎障害の報告が成人でもみられた。重症の場合は透析療法が必要となり、死亡症例もある。海外の報告の一つでは、30%の症例に重篤な急性腎障害が確認されている²⁰⁾。

2) 麻疹ウイルス腎症

麻疹ウイルスでも横紋筋融解症、脳症に伴い急性尿管壊死に陥った症例の報告がある。いずれも麻疹ウイルス感染そのものが重篤な場合である^{21,22)}。

3) 出血熱型ウイルス腎症

黄熱病 (yellow fever virus), デング熱 (dengue virus) などは本邦では経験しないウイルス感染であるが、地球温暖化とともに、これらのウイルス感染が日本本土でも発症することが危惧されている。いずれもネッタシマカなどの蚊により媒介される。発熱、吐下血、性器出血などの出血熱症状とともに、腎障害、肝機能障害、DICなどを合併する。

そのほかにも、出血熱と腎障害を主症状とする腎症候性出血病態を呈するウイルス感染が、ハンタウイルス、ソウルウイルス、ドブラバウイルス、タイランドウイルス、プーマラウイルスなどで起こる。ハンタウイルス感染はユーラシア大陸東部の風土病であるが、本邦では動物実験施設のげっ歯類から感染する症例が問題である。

おわりに

ウイルスによる間質性腎障害は多彩であり、ウイルス種により異なる臨床症状と組織所見を呈する。

写真提供をいただき新潟大学大学院腎膠原病内科 伊藤由美先生、吉田一浩先生、今井直史先生に感謝する。

著者の COI (conflicts of interest) 開示：西 慎一講演料 (ノバルティスファーマ)

文 献

- Hierholzer JC. Adenoviruses in the immunosuppressed host. *Clin Microbiol Rev* 1992 ; 5 : 262-274.
- Asim M, Chong-Lopez A, Nickeleit V. Adenovirus infection of a renal allograft. *Am J Kidney Dis* 2003 ; 41 : 696-701.
- Saquib R, Melton LB, Chandrakantan A, Rice KM, Spak CW, Saad RD, Fenves AZ, Barri YM. Disseminated adenovirus infection in renal transplant recipients : the role of cidofovir and intravenous immunoglobulin. *Transpl Infect Dis* 2010 ; 12 : 77-83.
- Platt JL, Sibley RK, Michael AF. Interstitial nephritis associated with cytomegalovirus infection. *Kidney Int* 1985 ; 28 : 550-552.
- Suneja M, Nair R. Cytomegalovirus glomerulopathy in a kidney allograft with response to oral valganciclovir. *Am J Kidney Dis* 2008 ; 52 : e1-4.
- Wong KM, Chan YH, Chan SK, Mak CK, Chau KF, Li CS. Cytomegalovirus-induced tubulointerstitial nephritis in a renal allograft treated by foscarnet therapy. *Am J Nephrol* 2000 ; 20 : 222-224.
- Nyberg G, Svalander C, Blohmé I, Persson H. Tubulointerstitial nephritis caused by the antiviral agent foscarnet. *Transpl Int* 1989 ; 2 : 223-227.
- Cataudella JA, Young ID, Iliescu EA. Epstein-Barr virus-associated acute interstitial nephritis : infection or immunologic phenomenon? *Nephron* 2002 ; 92 : 437-439.
- Okada H, Ikeda N, Kobayashi T, Inoue T, Kanno Y, Sugahara S, Nakamoto H, Yamamoto T, Suzuki H. An atypical pattern of Epstein-Barr virus infection in a case with idiopathic tubulointerstitial nephritis. *Nephron* 2002 ; 92 : 440-444.
- Dharnidharka VR, Araya CE. Post-transplant lymphoproliferative disease. *Pediatr Nephrol* 2009 ; 24 : 731-736.
- Ramos E, Drachenberg CB, Wali R, Hirsch HH. The decade of polyomavirus BK-associated nephropathy : state of affairs. *Transplantation* 2009 ; 87 : 621-630.
- Wiseman AC. Polyomavirus nephropathy : a current perspective and clinical considerations. *Am J Kidney Dis* 2009 ; 54 : 131-142
- Koukoulaki M, O'Donovan M, Pursglove S, Alexopoulou D, Hadjiconstantinou V, Drakopoulos S. Prospective study of urine cytology screening for BK polyoma virus replication in renal transplant recipients. *Cytopathology* 2008 ; 19 : 385-388.
- Ott U, Steiner T, Busch M, Gerth J, Wolf G. A single-center experience with BK virus nephropathy. *Clin Nephrol* 2008 ; 69 : 244-250.
- Fine DM, Perazella MA, Lucas GM, Atta MG. Kidney biopsy in HIV : beyond HIV-associated nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2008 ; 51 : 504-514.
- Parkie SM, Fine DM, Lucas GM, Atta MG. Characteristics of patients with HIV and biopsy-proven acute interstitial nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 ; 5 : 798-804.

17. 中村裕也, 渋谷あすか, 鈴木一恵, 安藤 稔. Human Immunodeficiency Virus 感染患者における慢性腎臓病の有病率とその関連因子. 日腎会誌 2008 ; 50 : 499-505.
18. Kabakuş N, Aydinoğlu H, Bakkaloğlu SA, Yekeler H. Mumps interstitial nephritis : a case report. *Pediatr Nephrol* 1999 ; 13 : 930-931.
19. Pradère C, Planchard D, Plouzeau C, Merlet-Chicoine I, Valéro S, Paccalin M. Acute tubular necrosis due to rhabdomyolysis resulting from influenza A infection. *J Am Geriatr Soc* 2006 ; 54 : 725.
20. Trimarchi H, Greloni G, Campolo-Girard V, Giannasi S, Pomeranz V, San-Roman E, Lombi F, Barcan L, Forrester M, Algranati S, Iriarte R, Rosa-Diez G. H1N1 infection and the kidney in critically ill patients. *J Nephrol* 2010 ; 23 : 725-731.
21. Seibold S, Merkel F, Weber M, Marx M. Rhabdomyolysis and acute renal failure in an adult with measles virus infection. *Nephrol Dial Transplant* 1998 ; 13 : 1829-1831.
22. Wairagkar NS, Gandhi BV, Katrak SM, Shaikh NJ, Parikh PR, Wadia NH, Gadkari DA. Acute renal failure with neurological involvement in adults associated with measles virus isolation. *Lancet* 1999 ; 354 : 992-995.