

特集：腎移植

腎移植後ウイルス感染

Viral infection in kidney transplant recipients

升谷 耕介

Kosuke MASUTANI

はじめに

1950年代に始められた腎移植は、末期腎不全に対する腎代替療法の一つとしてすでに確立した治療法で、特に生体腎移植についてはわが国においても日常診療の域に達している。腎移植の進歩には移植医の献身的な努力、移植臓器に対する免疫応答の解明と免疫抑制療法の進歩、抗ドナー抗体検出法や移植腎病理診断の進歩などが大きく貢献している。今日では強力な免疫抑制薬の登場によって拒絶反応の頻度は低下し、移植の成績も向上したが、免疫力低下に伴う感染症は現在もなお大きな問題である。

1980年以前に主に使用されていたアザチオプリンは骨髄系の細胞全体を抑制するため、移植患者はしばしば汎血球減少を呈し、感染防御機能は著しく低下する。そのため細菌感染症が移植後感染症の大半を占め、しかも重症化しやすかった。1980年代にT細胞を選択的に阻害するカルシニューリン阻害薬(CNI; シクロスポリン, タクロリムス)が免疫抑制療法の中心を担うようになってからは、顆粒球が抑制されないため細菌感染の頻度が減少し、ウイルス感染が移植後感染症の中心となっている。以上のような背景に加えて、腎移植患者のウイルス感染の管理については、日和見感染の立場からだけでなく、ドナーからの持ち込みによる初感染や再感染、拒絶反応との関係など、腎移植の特殊性を理解して対処しなければならない。

本稿では、腎移植患者で問題となる主なウイルス感染症の予防、診断、治療について、わが国の医療事情を踏まえつつ概説する。

表 1 腎移植後に問題となるウイルス

単純ヘルペスウイルス (herpes simplex virus : HSV)
水痘・帯状疱疹ウイルス (varicella zoster virus : VZV)
サイトメガロウイルス (cytomegalovirus : CMV)
Epstein-Barr ウイルス (EBV)
ヒトヘルペスウイルス 6,7,8 型 (human herpesvirus 6,7,8 : HHV-6,7,8)
アデノウイルス (adenovirus : ADV)
ポリオマウイルス (polyomavirus BK/JC : BKV/JCV)
パルボウイルス B19 (parvovirus B19)
インフルエンザウイルス (influenza virus)
麻疹ウイルス (measles virus)
B 型肝炎ウイルス (hepatitis B virus : HBV)
C 型肝炎ウイルス (hepatitis C virus : HCV)
E 型肝炎ウイルス (hepatitis E virus)
GB ウイルス (GB virus)
西ナイルウイルス (West Nile virus)
ヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus : HIV)
ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型 (human T-cell leukemia virus type 1 : HTLV-1)

腎移植後ウイルス感染の特徴

移植後ウイルス感染症は、レシピエントに潜伏感染していたウイルスが免疫抑制療法下で再活性化する、あるいは既感染のドナーから移植臓器を介してレシピエントに持ち込まれ、そこで再活性化して発症するケースが多い。腎移植後に問題となるウイルスを表 1 に示す。サイトメガロウイルス (CMV)、単純ヘルペスウイルス (HSV)、水痘・帯状疱疹ウイルス (VZV)、ヒト単純ヘルペスウイルス 6 型 (HHV-6)、アデノウイルス (ADV) はよく遭遇するウイルスであり、レシピエントが移植前から B 型、C 型肝炎ウイルス (HBV, HCV) 陽性の場合には、移植後肝炎・肝硬変、さらには肝臓に対する注意が必要となる。また、Epstein-Barr ウイルス (EBV) による post-transplant lymphoproliferative dis-

order(PTLD)や、ポリオマウイルス BK(BKV)や ADV による移植腎の尿細管間質性腎炎は、移植腎機能障害時の鑑別診断として重要である。

1. サイトメガロウイルス(CMV)

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。感染様式としては、1) 初感染：CMV 抗体陽性ドナー(D+)から陰性レシピエント(R-)に臓器が移植された場合、2) 回帰感染：CMV 抗体陽性レシピエント(R+)に潜伏感染していた CMV が再活性化する場合、3) 再感染：CMV 抗体陽性ドナー(D+)から陽性レシピエント(R+)への臓器移植によって再感染する場合がある。CMV 感染がウイルス学的検査(CMV 分離・同定, CMV 抗原・核酸の検出, CMV 抗体陽転あるいは抗体価の上昇, または IgM 抗体の検出のいずれか)で証明され, 不明熱に加えて白血球減少, 血小板減少, 異形リンパ球の出現, 肝機能異常, 間質性肺炎, 消化管潰瘍, 網膜炎, 腎炎, 睪炎のうちの 1 項目以上が認められた場合, CMV 感染症と診断する¹⁾。移植後 CMV 感染の管理については, 保険適用の問題も含めてわが国と海外では異なる点が多いことから, わが国の医療事情を考慮した「腎移植後サイトメガロウイルス感染症の診療ガイドライン 2011」が日本臨床腎移植学会から発表されている。

今日では, 移植前にドナーとレシピエントの CMV 抗体価を測定して CMV 感染の発症や時期を予測することが推奨されている。特に D+/R- の組み合わせの場合, CMV 感染症を起こすハイリスク群として厳重な管理が必要となる。CMV 感染の診断には CMV 抗原血症法^{2,3)}やリアルタイム PCR 法を用いた CMV-DNA 血症法⁴⁾が治療効果の判定を含め有用である。腎移植後の検査について, 欧米においては CMV-DNA 血症法(PCR 法)が主流であるが, わが国では保険適用となっておらず, CMV 抗原血症法(CMV low matrix phosphoprotein[pp65]抗原を検出する)が用いられる。

CMV 感染の管理は, 定期的スクリーニングによる早期診断, 感染症に進展する前での早期治療(preemptive therapy), ハイリスク患者(D+/R-例)に対する予防的治療(prophylactic therapy)が重要と考えられている。抗原血症法によるスクリーニングを行う場合, 移植後 3 カ月間は 1~2 週間に 1 度の頻度で測定することが推奨されている⁵⁾。

CMV 感染の管理は, 定期的スクリーニングによる早期診断, 感染症に進展する前での早期治療(preemptive therapy), ハイリスク患者(D+/R-例)に対する予防的治療(prophylactic therapy)が重要と考えられている。抗原血症法によるスクリーニングを行う場合, 移植後 3 カ月間は 1~2 週間に 1 度の頻度で測定することが推奨されている⁵⁾。

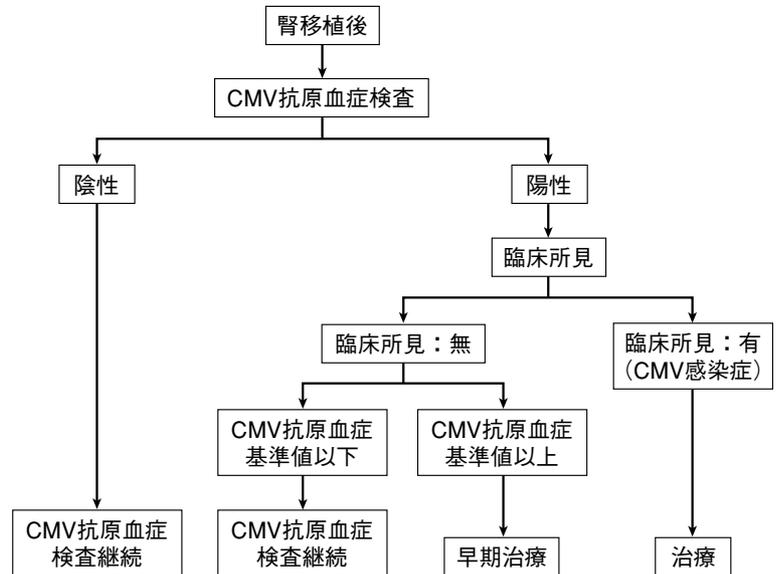


図 1 CMV 抗原血症法によるスクリーニングと CMV 感染の治療法

- ・移植後 2 週目より, 定期的(1/1~2 週)に CMV 抗原血症検査を行う。
- ・抗原血症の基準値は各施設により異なる。
- ・VGCV 投与開始したなら, 2 回続けて CMV 抗原血症検査が陰性となるまで継続投与する。耐性 CMV 出現を予防するため最低でも 2 週間継続して投与する。
- ・CMV 感染の進展や経口投与不可能な場合には GCV の静脈内投与に切り替える。
- ・投与量は 900 mg/日とするが腎機能により減量する。

(文献 6 より引用)

ただし, CMV 抗原が陽性となった場合に, 陽性細胞数がいくつになったら早期治療を開始すべきかについては, 同検査法があくまで半定量的検査であることから国際的なコンセンサスが得られておらず, 基準値は各施設の判断に委ねられているのが現状である。

抗原血症法で基準値を超えた場合は, 早期治療としてバルガンシクロビル(valgancyclovir: VGCV, 経口)やガンシクロビル(gancyclovir: GCV, 静注)を投与する。VGCV は 1 回 450 mg を 12 時間または 24 時間毎(腎機能に応じ投与量, 間隔を調整)に投与し, GCV の場合は 2.5~3 mg/kg を 12 時間または 24 時間毎に投与することが多い。図 1 に CMV 感染症の検査および治療のアルゴリズムを⁶⁾, 表 2 には腎機能に応じた GCV と VGCV の投与量の目安を示す⁷⁾。なお, 治療中は週 1~2 回の頻度で抗原血症法による評価を行い, 耐性 CMV の出現を防止する目的で, 治療期間は最低 2 週間とし, CMV 抗原が 2 回連続して陰性となるまで投与することが推奨されている⁶⁾。D+/R-症例に対しては, 米国移植学会では VGCV や GCV による 3~6 カ月間の予防的治療を推奨しているが, わが国の腎移植患者においては保険適用になっていない。

表 2 腎機能に応じた GCV, VGCV の投与量

A. GCV の投与量

CCr (mL/min)	GCV 注の用法・用量	
	初期投与量(14 日間)	維持投与量
70 以上	1 回 5 mg/kg, 12 時間毎	1 回 5 mg/kg, 24 時間毎
50~69	1 回 2.5 mg/kg, 12 時間毎	1 回 2.5 mg/kg, 24 時間毎
25~49	1 回 2.5 mg/kg, 24 時間毎	1 回 1.25 mg/kg, 24 時間毎
10~24	1 回 1.25 mg/kg, 24 時間毎	1 回 0.625 mg/kg, 24 時間毎

B. VGCV の投与量

CCr (mL/min)	VGCV 450 mg 錠の用法・用量	
	初期投与量(21 日間)	維持投与量
60 以上	1 回 900 mg, 1 日 2 回	1 回 900 mg, 1 日 1 回
40~59	1 回 450 mg, 1 日 2 回	1 回 450 mg, 1 日 1 回
25~39	1 回 450 mg, 1 日 1 回	1 回 450 mg, 2 日に 1 回
10~24	1 回 450 mg, 2 日に 1 回	1 回 450 mg, 週 2 回

CCr : creatinine clearance (文献 7 より引用, 改変)

CMV 感染症のなかで頻度が高く重篤になりうるものに間質性肺炎と胃十二指腸潰瘍がある。前者については、胸部 CT が単純 X 線よりも間質性肺炎の初期像を鋭敏に捉えるため、初感染例では CMV 抗原が陽転化あるいは発熱した時点で、初感染・既感染を問わず呼吸器症状が出現した場合には躊躇なく胸部 CT を撮影することが望ましい。胃十二指腸潰瘍についても、ヒスタミン H₂ 受容体拮抗薬やプロトンポンプ阻害薬に抵抗性の胃十二指腸潰瘍を認めた場合、CMV 感染による潰瘍を疑い、速やかに上部消化管内視鏡検査を行う。内視鏡検査時には生検を行い、核内封入体や CMV pp65 抗原陽性細胞などを病理組織学的に同定する。軽症感染症の場合は VGCV の経口投与で治療を開始するが、CMV 感染が進展する、あるいは経口摂取が困難な場合は GCV 静脈内投与に切り替える。

CMV 感染症を生じた場合、免疫抑制療法の適正化(シクロスポリンのトラフ値 ≤ 150 ng/mL, タクロリムスのトラフ値 ≤ 5 ng/mL)や代謝拮抗薬(ミコフェノール酸モフェチル: MMF)の減量あるいは中止を考慮する^{8,9)}。この場合、MMF の長期間の減量・中止によって急性拒絶のリスクが高くなることを十分考慮すべきである。また肺炎などの重症感染症時に、GCV の補助療法として静注用ヒト免疫グロブリンを投与することがある。高力価 CMV 抗体免疫グロブリン(わが国では保険適用がない)の有用性が過去に報告されたが、強力な抗ウイルス薬 GCV/VGCV が使用されるようになってからの報告は少ない。

2. 単純ヘルペスウイルス(HSV)および水痘・帯状疱疹ウイルス(VZV)

HSV には 1 型と 2 型があり、1 型は口唇型、2 型は陰部型とも呼ばれる。腎移植後は両者ともに散見されるが、口唇型が多い。一般には皮膚粘膜病変にとどまることが多いが、ときに肺炎や角膜炎を発症する例がある。稀に広範性単純疱疹感染(disseminated herpes simplex infection)の型をとり、網膜炎を発症した例¹⁰⁾や、DIC、劇症肝炎に進展し死亡した例が報告されている¹¹⁾。HSV 感染にはアシクロビルが有効であるが、腎排泄性薬剤であるため、経口あるいは静注で使用する場合は移植腎機能に応じた投与量の調整が必要である。

VZV は一般に幼少時に全身性の水痘として発症し、数日の経過で改善する。その後、ウイルスは神経節細胞に潜伏感染し、移植後の免疫抑制状態で再活性化すると帯状疱疹の形で発症する。幼少時に初感染を受けていない場合、脳炎、髄膜炎、肺炎、肝機能障害、消化管出血などを呈し重篤な経過をとる場合がある。腎移植待機患者のほとんどは血清学的に既感染パターンを呈するが、VZV IgG 抗体陰性の成人待機患者が 3.8%にみられたという報告がある¹²⁾。Mustapic らによる最近の報告でも、腎移植後 VZV 感染症 40 例中 2 例(5%)が術前抗体陰性例に起きた水痘で、33 例(82%)が限局性、5 例(13%)は播種性の帯状疱疹を呈した¹³⁾。この報告では、早期診断とアシクロビルによる早期治療により患者死亡も移植腎喪失も認めていないが、後遺症として帯状疱疹後神経痛を 2 例(5%)に、皮膚の瘢痕を 7 例(18%)に認めている¹³⁾。移植後の重篤な VZV 感染症を予防するため、移植前に VZV の抗体を検査し、陰性であれば移植前に水痘ワクチン(弱毒生ワクチン)を接種することが推奨されている。また、移植患者の家族内に水痘症が発生した場合は、水痘患者を隔離するなどして、可能な限り移植患者と水痘患者の接触を避けるようにし、移植患者にはアシクロビルの予防的投与を勧める。

3. B 型および C 型肝炎ウイルス(HBV, HCV)

肝炎ウイルス感染、特に HBV, HCV は慢性腎不全・透析患者にしばしば認める。肝炎ウイルス陽性の患者に腎移植を行う場合、免疫抑制療法に伴いウイルスが再活性化する可能性がある。腎移植患者においては、ウイルスの活動を正しく評価し、薬物療法による感染のコントロールを試みる。治療目標は肝炎・肝硬変への進展や肝癌の発症を予防していくことであり、腎移植患者の長期生存のためにはきわめて重要である。また、ドナーが肝炎ウイルス感染を合併している場合もあるため、他のウイルスと同様、移

植腎によってウイルスが transmit される可能性を考慮した対応が必要となる。

HBV に関して、ドナーの血中に HBV-DNA が検出され、活動性の肝障害を合併している場合はドナーとして不適格と考えられる。hepatitis B surface antigen (HBs-Ag) が陽性で HBV-DNA が検出感度以下の場合や、hepatitis B envelope (HBe) 抗原陰性、HBe 抗体陽性の無症候性 HBV キャリアーの場合も、レシピエントが HBV 非感染であれば移植によって新たに HBV に感染する可能性があるため、移植は避けるべきである。ただし、レシピエントも HBV キャリアーで、ドナーからの垂直感染や水平感染した場合のように、両者が同一ウイルスに感染している可能性が高い場合は、十分なインフォームド・コンセントの下に移植を行う場合がある。レシピエント候補に HBV 感染を認める場合、肝機能を含め感染の活動性を評価するが、活動性が高い状態では移植を行うことは難しいと考えられる。HBV キャリアーの場合でも、そのまま腎移植を行うと免疫抑制療法によって HBV が再活性化し、肝障害が進行する可能性があるため、肝臓内科医と相談のうえ、核酸アナログ製剤(日本ではラミブジン、アデホビル、エンテカビルが保険収載)の投与が必要となる。ラミブジンは 1990 年代後半より多くの患者に使用されてきたが、長期投与により耐性ウイルスが出現しやすいという問題がある。わが国の B 型慢性肝炎・肝硬変の治療ガイドライン(2011 年)によると、初回核酸アナログとして、より抗ウイルス効果が高く、耐性化率の低いエンテカビルが第一選択となっている¹⁴⁾。なおラミブジンおよびエンテカビル耐性株に対しては、ラミブジン+アデホビルの併用療法が次の選択肢となり、3 年が経過してもなお治療効果不十分の場合はエンテカビル+アデホビルの併用が選択肢として記載されている¹⁴⁾。他の核酸アナログとして国内未承認のテノホビルも控えており、B 型肝炎の治療法は今後も目まぐるしく変化する可能性がある。核酸アナログ投与中は耐性化の有無をチェックするため、HBV-DNA の定量を定期的に行い、肝硬変への進展や肝癌の発生がないか確認するため、定期的に腹部 CT や超音波検査を施行し、 α fetoprotein (AFP) および PIVKA-II を測定する。

HCV 感染について、HCV 陽性ドナーでは、HCV-RNA が高値で、肝障害が進行するような活動性の高い状態を認める場合、ドナーとして不適格と考えられる。活動性の低下した HCV 陽性ドナーから HCV 陰性レシピエントへの腎移植は、レシピエントに C 型肝炎が新規に発症する可能性があるため、避けるべきである。ただし、HCV 陽性ドナー

から HCV 陽性レシピエントへの腎移植については、最近の報告でも HCV 抗体陰性ドナーから陽性レシピエントへの移植と比較して患者生存率、移植腎生着率、肝障害の発症頻度に差がないという報告がある¹⁵⁾。よって、ドナーが HCV 抗体陽性の場合、レシピエントも HCV 抗体陽性であれば移植を行うことは可能と考えられる。

レシピエントの HCV 抗体が陽性の場合、まず HCV 感染の活動性を評価し、活動性が高い場合は移植を行うことは難しいと考える。HCV 抗体が陽性でも HCV-RNA が検出感度以下の場合、インターフェロン (IFN) 療法は行わずに移植を行う。HCV-RNA が陽性の場合にはウイルス量を測定し、HCV genotype を同定したうえで肝臓内科医と相談のうえ、必要ならば肝生検による評価を行う。HCV-RNA が検出されるレシピエント候補には移植前に IFN 療法を行い、可能な限り HCV が血中より消失してから腎移植を行う。腎移植レシピエント候補の多くは透析患者であり、透析患者の HCV 陽性率が高いことは古くから知られている。しかし、透析中の C 型慢性肝炎患者に対する IFN 療法については、これまで明確な指針が示されていなかったこともあって実施率が非常に低かった。透析患者に HCV 感染が存在すると、肝硬変や肝癌はもちろん、肝病変の有無にかかわらず生命予後が悪いことが国内外の研究で明らかとなっている^{16,17)}。これらの知見を踏まえ、2008 年に Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) より慢性腎臓病患者の、2011 年には日本透析医学会より透析患者の C 型ウイルス肝炎治療ガイドラインが発表された^{18,19)}。そのなかで、慢性透析患者においては、重篤な心血管合併症がなく、年齢が若く、最低 5 年以上の生存が見込める患者について、IFN 投与を含む積極的な抗ウイルス療法が推奨されている。腎移植待機患者のほとんどがこの患者群に該当し、移植前の治療が強く推奨されている¹⁹⁾。ただし、透析患者では腎排泄性薬剤であるリバビリンが原則禁忌であるため、pegylated (PEG)-IFN 単独療法が勧められる。

HCV 陽性レシピエントの移植後の観察では、肝機能検査を定期的に行い、肝硬変への進展や肝癌発症への進行の有無を、さらに HCV 関連腎症合併の有無を調べることが重要である。HBV の場合と同様、トランスアミナーゼに加えて HCV-RNA 定量検査や腹部 CT、超音波検査を施行し、 α fetoprotein (AFP) および PIVKA-II を測定する。また、尿蛋白が持続陽性となった場合は HCV 関連腎症の可能性を考慮し、移植腎生検を行う。移植後の IFN 療法は拒絶反応を誘発する可能性が示唆されており、有効性・安全性ともに乏しいと考えられている²⁰⁾。移植患者の IFN 療法は、

C型肝炎による線維化の進行やクリオグロブリン血症に伴う血管炎の合併のため、IFN投与のメリットが拒絶のリスクを上回る場合に行う。

4. ポリオーマウイルスBK(BKV)感染とウイルス腎症

パポウイルス属に分類されるポリオーマウイルスは、種々の動物に感染し、ヒトポリオーマウイルスは臨床的意義が不明なものを含め、2012年までに11種類が報告されている。このうち、移植腎に感染してウイルス腎症を起こしうるのはBKVとJCウイルス(JCV)で、両者のうちBKVによるものが圧倒的に多い。BKVの感染経路は不明であるが、幼少期に初感染し、一過性の上気道炎様症状とウイルス血症を呈した後、尿路系上皮細胞(尿管移行上皮、尿管上皮細胞)やリンパ球に潜伏感染する。成人のBKV抗体陽性率は報告によりさまざまであるが、概ね50~90%とされている。移植後の免疫抑制療法により下部尿路に潜伏感染しているBKVが再活性化し、腎移植患者の尿管狭窄や、骨髄移植患者における出血性膀胱炎などが報告されたが、BKVによる直接の移植腎障害が問題になり始めたのは、カルシニューリン阻害薬(CNI)、MMF、副腎皮質ステロイド薬の3剤併用療法が定着してからである。移植腎のBKV腎症は1995年に初めて報告され²¹⁾、以後BKVに関する基礎研究、臨床研究が盛んに行われている。

腎移植患者の場合、ドナー由来のBKVが局所で再活性化すると考えられており、BKV腎症の危険因子は、女性ドナー、献腎ドナー、虚血再灌流障害、HLAミスマッチ、男性レシピエント、急性拒絶とその治療、尿管ステント留置など数多く報告されている。BKV再活性化から腎症に至る過程には、ウイルス尿症→血症→腎症という一定のステップがある。ただし、BKV尿症と血症では通常、移植腎機能障害がみられないため、スクリーニング検査を行わなければ診断できない。スクリーニング法としてKDIGOガイドラインで推奨されているのは、血漿を用いた定量的核酸同定検査(PCR法)である²²⁾。PCR法ができない(わが国では保険適用がない)場合、顕微鏡検査による尿中デコイ細胞の同定が陰性検出率も高く補助診断として利用可能である。ただし、尿細胞診は非特異的検査であるため、陽性所見を認めた場合、PCR検査の追加が必要となり、尿中デコイ細胞の検出のみによって免疫抑制薬の減量を行うことは推奨されていない。図2に筆者が在籍していたピッツバーグ大学医療センターの腎移植外来におけるBKV感染の頻度を示す。同施設は2006年以降、BKVのPCRスクリーニングを血漿と尿の両方で行っているため、BKV尿症単独例の診断が可能である。その結果、BKV腎症の頻度は2%、血症

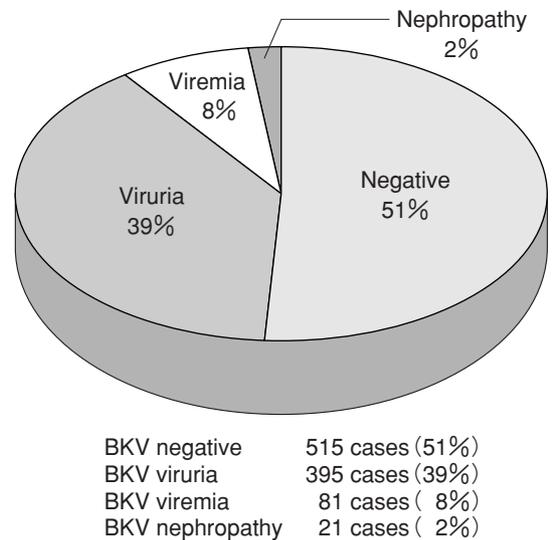


図2 BKV尿症、血症、腎症の頻度(ピッツバーグ大学医療センター, n=1,002)(文献23より引用, 改変)

(+尿症)は8%、尿症単独は39%にみられ、全体の約半数の患者に何らかの形でBKVの再活性化が起きていた²³⁾。ただし、39%にみられた血症や腎症に進展しないBKV尿症の臨床像を検討した報告は少ない。われわれが示したように、持続性の尿症患者にステロイド抵抗性の拒絶反応を繰り返す例が多かったことから、尿症(BKV再活性化)が拒絶反応を誘発している可能性はあるが、BKV陰性の例と比べ移植腎の5年生着率に差を認めなかった²³⁾。BKV尿症の意義については前向き研究による長期の観察で検討されるべきであろう。

BKV尿症から血症を経てBKV腎症に進展した場合の予後は明らかに不良であり、約50%の症例が5年以内に移植腎を喪失する²⁴⁾。われわれはピッツバーグ大学の71症例を用いて移植腎喪失に関与する因子を検討した。その結果、生検診断時の血清クレアチニン値のベースラインからの上昇度が有意な予後不良因子で、病理学的には高度の間質線維化(Banff ci3)が移植腎喪失に関与する傾向が示された²⁵⁾。この結果は、診断の遅れが移植腎に不可逆的な障害をもたらすことを示している。また、PCRスクリーニングの時代に入り、腎症の頻度こそ減少したが、腎症を発症した場合の予後は改善していないことも明らかとなった²⁵⁾。これは、BKV腎症に対する有効な治療法がいまだに開発されていないことを意味する。現在、腎症の前段階であるBKV血症での先行的治療が行われており、持続的に10,000 copies/mL以上のBKV血症を認めた場合は移植腎生検の有無によらず presumptive BKV腎症(腎症と推定さ

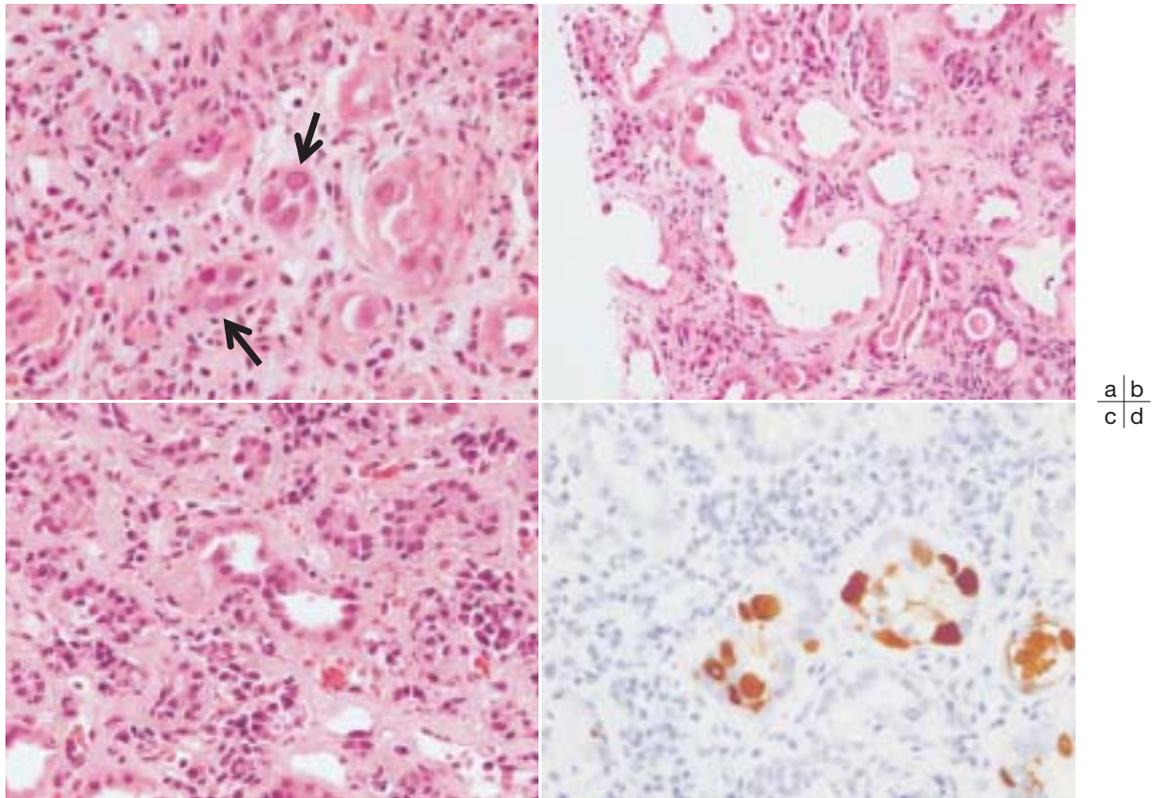


図 3 BKV 腎症の病理組織所見

- a : スリガラス様の核内封入体を有する腫大した尿細管上皮細胞(矢印)を認める。(H & E 染色, ×400)
 b : ウイルス感染尿細管に見られる高度の尿細管上皮細胞の脱落と尿細管基底膜の露出が明らかである。(H & E 染色, ×400)
 c : 形質細胞を多く含む間質の細胞浸潤を認める。(H & E 染色, ×400)
 d : ウイルス感染尿細管上皮細胞は SV40 large T 抗原免疫組織染色で陽性所見を示す。(×400)

れる状態)と考え、先行的に免疫抑制薬を減量することが推奨されている²²⁾。免疫抑制薬の減量方法は施設によって異なるが、米国移植学会 Infectious Diseases Community of Practice は、1) CNI を 25～50%減量、次に代謝拮抗薬を 50%減量、さらに必要なら代謝拮抗薬を中止、2) 代謝拮抗薬を 50%減量、次いで CNI を 25～50%減量、さらに必要なら代謝拮抗薬を中止、という大きく 2つの減量法を推奨している²⁶⁾。また、プレドニゾロンを 10 mg/日以下、タクロリムスのトラフ値を 6 ng/mL 未満、シクロスポリンのトラフ値を 150 ng/mL 未満、シロリムスのトラフ値を 6 ng/mL 未満、MMF の 1 日投与量を 1,000 mg 以下にするなどの目標値や、追加の方法としてタクロリムスを少量シクロスポリンに変更する、MMF をレフルノミドか少量シロリムスに変更する、あるいは CNI を少量シロリムスに変更、などの方法も記載されている²⁶⁾。抗ウイルス薬としてシドフォビルが投与されることもあるが、腎障害の懸念から十分量を投与することができない(0.25～1.0 mg/kg 静

注、1～3 週に 1 回)。治療効果についても小規模の臨床研究が多いため一定せず、最近のシステマティックレビューでもシドフォビルによる移植腎喪失の抑制効果は証明されなかった²⁷⁾。そのほか、レフルノミド、シプロフロキサシン、免疫グロブリンを投与した報告があるが、その有効性を示す決定的なデータはない。

BKV 腎症を診断するためには、まず BKV 腎症の可能性を疑うことが重要である。外来スクリーニングにおいて、尿沈渣や細胞診でウイルス感染細胞(デコイ細胞)を認めたら、BKV 再活性化を疑い血漿 PCR 検査を追加する。BKV 血症を認め、かつ移植腎機能障害を認めれば BKV 腎症の可能性が高くなる。最終的な BKV 腎症の診断は移植腎生検によって確定する。典型的には髓質の尿細管、あるいは皮質部分の遠位尿細管を中心に、尿細管上皮の核は腫大し、スリガラス様の核内封入体を認める(図 3a)。尿細管細胞障害が進むと、上皮細胞は壊死に陥り、尿細管腔内に脱落し、尿細管基底膜の露出が起こる(図 3b)。周囲の間質には種々

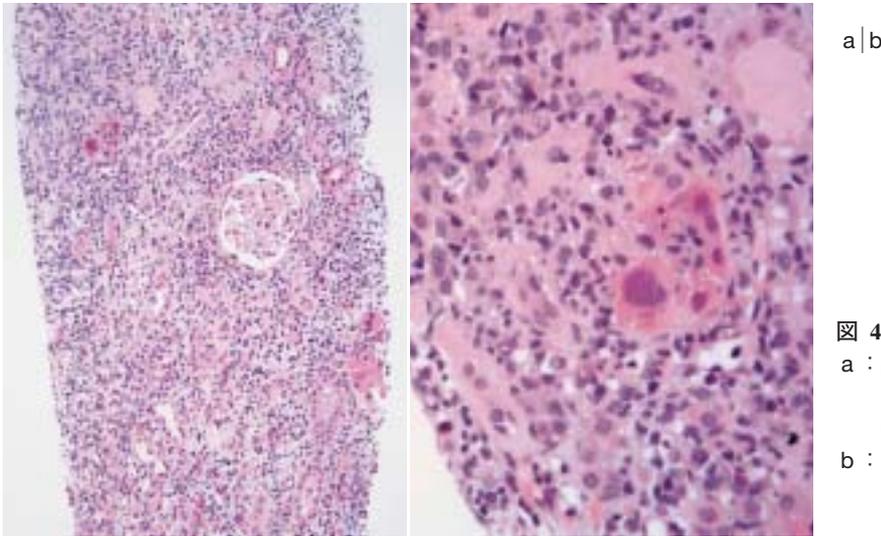


図 4 ADV 腎症の病理組織所見

- a : 高度の尿細管間質性腎炎の所見を認めるが、この所見のみで ADV 腎症と診断するのは困難である。(H & E 染色, ×100)
- b : 好塩基性に染色され、高度に腫大した核を有する尿細管上皮細胞を認める。また、尿細管の破壊が高度である。(H & E 染色, ×400)

の程度に炎症細胞浸潤や線維化を伴う。間質の浸潤細胞は形質細胞を多く含むことが知られている(図 3c)。ただし、核腫大や封入体を伴う尿細管は生検標本のごく一部にしか観察されないことが多く、浸潤細胞の中に形質細胞が増加していない症例もある。間質細胞浸潤や尿細管炎は急性 T 細胞関連拒絶でも観察され、BKV 腎症に特異的な所見ではない。したがって、実際は通常の光顕標本のみで BKV 腎症を正確に診断するのは困難であり、BKV 腎症の疑いのある例では、血漿 PCR 法の補助はもちろん、病理組織学的に特殊染色を追加して BKV 感染細胞の同定を試みる。現在、SV40 large T 抗原の免疫組織染色が安定した染色結果が得られるため、BKV 腎症の診断に有用である(図 3d)。電子顕微鏡では、感染尿細管上皮細胞核内に径 45~55 nm のウイルス粒子が密集して配列しているのが観察される。

BKV 感染においては、スクリーニング法の確立と腎症への進展予防策において一定の進歩がみられており、担当医が BKV 感染を疑うことさえできれば、ある程度の対処は可能である。ただし、腎症まで進展してしまった場合の予後は依然として不良であるため、今後は有効な抗ウイルス薬の開発に加え、抗ウイルス免疫応答の解明とそれに伴うワクチンの開発が重要な課題と考えられる。

5. アデノウイルス(ADV)感染症(出血性膀胱炎と腎症)

腎移植後の ADV 感染症は移植後 1 年以内に発熱、肉眼的血尿、膀胱刺激症状を伴う出血性膀胱炎で発症することが多い²⁸⁾。ADV による出血性膀胱炎の診断は、臨床所見とウイルス学的検査(尿中シェル・バイアル法または血中 PCR 法)により確定する。腎移植患者における ADV 感染症

はサブグループ B の 11 型が最も多く、ほかに 7 型, 34 型, 35 型が報告され、この 4 つの型で全体の 88 %を占めるとされる²⁹⁾。ADV 出血性膀胱炎の治療は免疫抑制薬を減量しつつ、一般療法を行う。治療抵抗性の場合にはγグロブリン、GCV、シドフォビルが使用されることもある。多くは予後良好であり、2 週間~1 カ月以内に症状は消失するが²⁸⁾、全身播種性感染症となった場合、ときに致死性となりうる。

また、腎移植患者では稀といわれているが、出血壊死性あるいは肉芽腫性間質性腎炎(ADV 腎症)を合併し、移植腎機能低下を起こす例がある^{30,31)}。ADV 腎症は出血性膀胱炎症状が先行し、膀胱炎の出現から 4 日~2 週間後に血清クレアチニンの上昇を認める。ADV 腎症の病理組織診断は容易ではない。典型的には上記のごとく出血壊死、あるいは肉芽腫性間質性腎炎を呈し、ウイルス感染尿細管では感染細胞核は腫大し、好塩基性に濃染する核内封入体を認める(図 4 a, b)。BKV 腎症と比較すると尿細管の破壊、壊死が強く、周囲に肉芽腫様の変化を伴い、好中球浸潤(microabscess)を認めるのが特徴である。上記のような特徴的な所見に乏しい場合は、BKV 腎症と同様に T 細胞関連拒絶との鑑別が問題となる。電子顕微鏡では感染細胞の核内および細胞質内に径 70~80 nm のウイルス粒子を認めるが、微小な電子顕微鏡サンプルに感染細胞が含まれているとは限らない。また、現在のところ BKV 腎症における SV40 large T 抗原免疫組織染色のような、安定した陽性所見を示す酵素抗体法用の抗体が市販されておらず、免疫組織学的に ADV の感染を証明することは困難である。SV40 large T 抗原免疫組織染色により BKV 腎症を否定しつつ、臨床症状

や尿・血液でのウイルス学的検査と併せて診断しているのが現状である。

6. Epstein-Barr ウイルス (EBV) 感染と posttransplant lymphoproliferative disorder (PTLD)

移植後リンパ増殖性疾患 (post-transplant lymphoproliferative disorders : PTLD) は、移植後の免疫抑制状態によってレシピエントに引き起こされるリンパ球の異常増殖を示す疾患の総称で、良性のリンパ球増殖から悪性リンパ腫まで幅広い病態を含んでいる。なかでも Epstein-Barr virus (EBV) の活性化による病態がこの疾患の 80% 以上を占めている³²⁾。EBV は、ほかにバーキットリンパ腫、上咽頭癌、ホジキンリンパ腫などの悪性腫瘍を引き起こすことが知られている。EBV 初感染の大半は不顕性、あるいは上気道炎症状にとどまり、一部で伝染性単核球症として発症するものの、通常は対症療法のみで自然軽快する。ただし、EBV はウイルスのエンベロープ糖蛋白 gp350/220 が結合する CD21 を強発現している B 細胞に潜伏感染する。EBV が感染した B 細胞の一部はトーンフォームして不死化するが、EBV に特異的な cytotoxic T 細胞 (EBV-CTL) によって監視され、細胞性免疫が保たれている限り増殖しない。移植後の免疫抑制療法により EBV-CTL の機能が低下し、既感染の EBV が再活性化し、EBV 感染 B 細胞の増殖が起こり、PTLD へ移行する。なお、小児では EBV 未感染者の割合が高く、ドナー由来の EBV が PTLD の原因となる。

腎移植患者の PTLD の頻度は他臓器移植と比べて低いとされている。Caillard らが報告したフランスにおける多施設研究の結果によると、移植後 1 年以内の PTLD 発症率は 0.46%、2 年目が 0.25%、3 年目以降も 0.13~0.18% ずつ新規の発症を認め、移植後 5 年での総発症率は 1.18% であった³³⁾。移植後 1 年以内の発症が多いものの、長期間を経て発症する例もみられ、遅発例においては、悪性腫瘍としての意味合いの強い EBV 陰性 PTLD が増加する。腎移植患者における PTLD の発症部位は前述の Caillard らの報告によると、移植腎 20%、中枢神経 13%、消化管 13%、リンパ節 23% であった³³⁾。発症部位が多様であるため、画像検査で偶然発見されるものから、消化管発症における消化管出血、中枢神経発症での痙攣や意識障害、移植腎発症における腎機能低下など、臓器特異的な症状を呈する例までさまざまである。画像検査は超音波、CT、MRI のほか、近年では 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET)/CT が節外病変の検出のために用いられる。対象となる臓器、組織が明確である場合は、可能な限り生検による病理組織診断を行う (図 5)。ウイルス学

的検査として末梢血 (全血あるいは血漿) を用いた EBV DNA の real-time PCR 法が PTLD 発症の予測や治療効果の判定に有用な可能性が報告されているが、検査法が標準化されていないことや、陽性検出率の低さなど、クリアすべき課題は多い³⁴⁾。

PTLD の組織病変に関して、最新の WHO 分類では early lesions, polymorphic PTLD, monomorphic PTLD, classical Hodgkin lymphoma type の 4 型に分類される³⁵⁾。early lesions は小児に多く、ほとんどが EBV 感染によって発症する polyclonal なリンパ球の増殖で、免疫抑制薬の減量によって消退する。後者の組織型ほど「いわゆるリンパ腫」の特徴を帯びてくる。

PTLD の治療は、まず免疫応答の回復を図ることが第一で、免疫抑制薬の減量を行う。免疫抑制薬の減量により 25~50% の症例で腫瘍の消退がみられる³⁶⁾。特に移植後早期に発症した EBV 関連の PTLD では反応が良好とされる。免疫抑制薬の減量によっても反応しない場合、以前は化学療法 (CHOP 療法 : シクロホスファミド、ドキシソルピシン、ビンクリスチン、プレドニゾロン) や放射線療法が行われていたが、リツキシマブ (ヒト・マウスキメラ型抗 CD20 モノクローナル抗体) の登場により治療法が大きく変化した。免疫抑制薬の減量とリツキシマブの単独療法により PTLD の 44~65% で寛解が得られるとされ³⁷⁾、リツキシマブは免疫抑制薬減量に抵抗性を示す B 細胞性 PTLD に対する第一選択薬となっている。ただし、中枢神経発症の PTLD の場合、リツキシマブが血液脳関門を通過しないなどの問題があり、ステロイド薬投与と放射線療法が選択される。そのほか、mammalian target of rapamycin (mTOR) 阻害薬、サイトカイン療法としてのインターフェロン- α や抗インターロイキン-6 抗体などさまざまな治療が試みられ、小規模の臨床研究でその有効性が報告されているが、いまだ十分なエビデンスを有しているとは言えない。

7. ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型 (human T-cell leukemia virus type 1 : HTLV-1)

HTLV-1 は成人 T 細胞白血病リンパ腫 (ATLL) の原因ウイルスとして発見されたレトロウイルスである。HTLV-1 陽性患者のうち、5% 未満が初感染から 20~30 年 (日本人では 50 年) の経過で ATLL を発症するほか、HTLV-1 関連脊髄症 (HTLV-1 associated myelopathy or tropical spastic paraparesis : HAM/TSP) という、膀胱直腸障害を伴う痙性脊髄麻痺や、ぶどう膜炎、多彩な皮膚病変などを発症する³⁸⁾。HTLV-1 の感染経路としては、母乳、胎盤、産道を介する垂直感染と、性交、輸血、臓器移植などを介する水

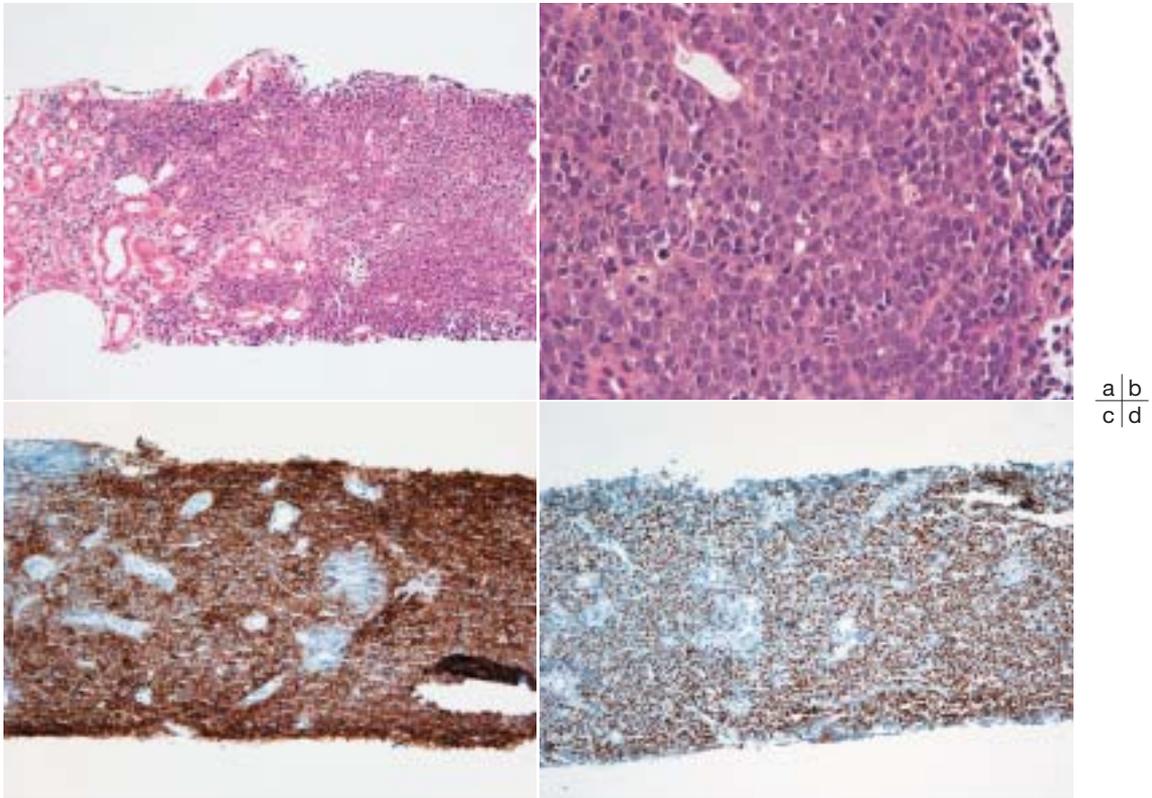


図 5 移植腎に発症した EBV 関連 B 細胞性 PTLD の病理組織所見

- a : 移植腎機能低下のため生検を施行。大型異型細胞がびまん性に浸潤している。リンパ濾胞様構造は観察されない。(H & E 染色, ×100)
- b : 比較的均一な大型異型細胞が浸潤細胞の大半を占め、一部に小型のリンパ球が混在している。(H & E 染色, ×400)
- c : 浸潤細胞は CD20 陽性で、B 細胞由来の細胞で構成されている。(CD20 免疫組織染色, ×100)
- d : 浸潤細胞のほとんどが EBER 陽性を示す。(EBER 免疫組織染色, ×100)

平感染が知られている。母乳感染が垂直感染の大半を占めており、ATLL 多発地域では妊婦の抗 HTLV-1 抗体検査を実施し、陽性の母親に対し子への断乳を指導している。また、1986 年以降、輸血用血液の抗 HTLV-1 抗体スクリーニングが行われており、輸血による水平感染の可能性はなくなっている。

移植患者においては、移植臓器を介してレシピエントにウイルスが感染する可能性を考慮しなくてはならない。実際、HTLV-1 陽性の同一ドナーから肝移植、腎移植を受けたレシピエントが 2 年以内に HAM/TSP を発症したという報告が 2000 年代前半に相次いだ^{39,40)}。わが国の腎移植後 HAM/TSP の報告を見てもほとんどが輸血、あるいは移植腎を介して HTLV-1 が感染したと考えられる症例である⁴¹⁾。HAM/TSP の治療としては、血漿交換、副腎皮質ステロイド薬、インターフェロン-α などが用いられている⁴¹⁾。現在、わが国における臓器移植のドナー適応基準では、ウイルスの transmission の観点から、HTLV-1 陽性者

は HIV 陽性者と同様、ドナー適応外とされている。

一方レシピエントが HTLV-1 陽性の場合に、ATLL や HAM/TSP のリスクが一般の HLV-1 陽性者と比べて上昇するか否かについては明らかではない。ただし、稀ではあるがレシピエント由来の HTLV-1 により acute type ATL が発症した肝移植例⁴²⁾や、HTLV-1 キャリアーが腎移植後に ATL を発症した例⁴³⁾が報告されている。現在、HTLV-1 陽性患者にも腎移植は行われているが、HTLV-1 関連疾患の発症リスクについては、長期の観察による検証が必要と考えられる。

おわりに

腎移植患者のウイルス感染症について概説した。拒絶反応を抑制し移植腎機能を維持するために免疫抑制療法は避けて通れないため、移植患者はウイルス感染のリスクを常に負っている。移植医療に携わる医師は診療科を問わず、

移植患者の特殊性(移植後免疫抑制状態, ドナー腎を介した初感染, 拒絶反応との関係など)をよく理解し, ウイルス感染を早期に診断・治療することにより, 全身性ウイルス感染症やウイルス腎症への進展を予防することが重要である。同時に, 免疫抑制薬の減量以外に有効な治療法が確立していないウイルスも多く, 更なる基礎研究やエビデンスの高い臨床研究が望まれる。

利益相反自己申告: 申告すべきものなし

文 献

1. 大黒 徹, 武本眞清, 白木公康. サイトメガロウイルス感染症の基礎研究. 今日の移植 2010 ; 23 : 180-189.
2. The TH, van der Bij W, van den Berg AP, et al. Cytomegalovirus antigenemia. Rev Infect Dis 1990 ; 12 (Suppl 7) : s734-s744.
3. Masuho Y, Matsumoto Y, Sugano T et al. Human monoclonal antibodies neutralizing human cytomegalovirus. J Gen Virol 1987 ; 68 : 1457-1461.
4. Rowley AH, Wolinsky SM, Sambol SP, et al. Rapid detection of cytomegalovirus DNA and RNA in blood of renal transplant patients by *in vitro* enzymatic amplification. Transplantation 1991 ; 51 : 1028-1033.
5. 日本臨床腎移植学会ガイドライン作成委員会. 腎移植後サイトメガロウイルス感染症の診療ガイドライン 2011. 東京: 日本医学館, 2011 : 5-8.
6. 日本臨床腎移植学会ガイドライン作成委員会. 腎移植後サイトメガロウイルス感染症の診療ガイドライン 2011. 東京: 日本医学館, 2011 : 16-21.
7. 平田純生, 和泉 智, 古久保 拓(編). 透析患者への投薬ガイドブック改訂2版. 東京: じほう, 2009 : 570-572.
8. Asberg A, Jardine AG, Bignamini AA, et al. Effect of the intensity of immunosuppressive therapy on outcome of treatment for CMV disease in organ transplant recipients. Am J Transplant 2010 ; 10 : 1-8.
9. 渡井至彦. 腎移植における長期生着を目指して—ウイルス感染症. 今日の移植 2010 ; 23 : 90-95.
10. Uninsky E, Jampol LM, Kaufman S, et al. Disseminated herpes simplex infection with retinitis in a renal allograft recipient. Ophthalmology 1983 ; 90 : 175-178.
11. Anuras S, Summers R. Flumnant herpes simplex hepatitis in an adult : report of a case in renal transplant recipient. Gastroenterology 1976 ; 70 : 425-428.
12. Geel AL, Landman TS, Kal JA, et al. Varicella zoster virus serostatus before and after kidney transplantation, and vaccination of adult kidney transplant candidates. Transplant Proc 2006 ; 38 : 3418-3419.
13. Mustapic Z, Basic-Jukic N, Kes P, et al. Varicella zoster infection in renal transplant recipients : prevalence, complications and outcome. Kidney Blood Press Res 2011 ; 34 : 382-386.
14. 厚生労働科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策研究事業(肝炎分野)ウイルス性肝炎における最新の治療法の標準化を目指す研究に関する研究, 平成 23 年度総括・分担研究報告書.
15. Morales JM, Campistol JM, Domínguez-Gil B, et al. Long-term experience with kidney transplantation from hepatitis C-positive donors into hepatitis C-positive recipients. Am J Transplant 2010 ; 10 : 2453-2462.
16. Nakayama E, Akiba T, Marumo F, et al. Prognosis of anti-hepatitis C virus antibody-positive patients on regular hemodialysis therapy. J Am Soc Nephrol 2000 ; 11 : 1896-1902.
17. Fabrizi F, Takkouche B, Lunghi G, et al. The impact of hepatitis C virus infection on survival in dialysis patients : meta-analysis of observational studies. J Viral Hepatol 2007 ; 14 : 697-703.
18. Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO Clinical Practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis C in chronic kidney disease. Kidney Int 2008 ; 73 (Suppl 109) : S1-S99.
19. 秋葉 隆, 洞 和彦, 井廻道夫, 他. 透析患者の C 型ウイルス肝炎治療ガイドライン. 透析会誌 2011 ; 44 : 481-531.
20. Fabrizi F, Lunghi G, Dixit V, et al. Meta-analysis : anti-viral therapy of hepatitis C virus-related liver disease in renal transplant patients. Aliment Pharmacol Ther 2006 ; 24 : 1413-1422.
21. Purighalla R, Shapiro R, McCauley J, et al. BK virus infection in a kidney allograft diagnosed by needle biopsy. Am J Kidney Dis 1995 ; 26 : 671-673.
22. Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. Am J Transplant 2009 ; 9 (Suppl 3) : S1-S155.
23. Masutani K, Shapiro R, Basu A, et al. Putative episodes of T-cell-mediated rejection in patients with sustained BK viremia but no viremia. Transplantation 2012 ; 94 : 43-49.
24. Hariharan S. BK virus nephritis after renal transplantation. Kidney Int 2006 ; 69 : 65-662.
25. Masutani K, Shapiro R, Basu A, et al. The Banff 2009 Working Proposal for polyomavirus BK nephropathy : a critical evaluation of its utility as a determinant of clinical outcome. Am J Transplant 2012 ; 12 : 907-918.
26. Hirsch HH, Randhawa P ; AST Infectious Diseases Community of Practice. BK virus in solid organ transplant recipients. Am J Transplant 2009 ; 9 (Suppl 4) : S136-S146.
27. Johnston O, Jaswal D, Gill JS, et al. Treatment of polyomavirus infection in kidney transplant recipients : 1 systematic review. Transplantation 2010 ; 89 : 1057-1070.
28. Hofland CA, Eron LJ, Washecka RM. Hemorrhagic adenovirus cystitis after renal transplantation. Transplant Proc 2004 ; 36 : 3025-3027.
29. Hierholzer JC. Adenoviruses in the immunosuppressed host. Microbiol Rev 1992 ; 5 : 262-274.

30. Mathur SC, Squires EC, Tatum AH, et al. Adenovirus infection of the renal allograft with sparing of pancreas graft function in the recipient of a combined kidney-pancreas transplant. *Transplantation* 1998 ; 65 : 138-141.
31. Asim M, Chong-Lopez A, Nিকেleit V. Adenovirus infection of renal allograft. *Am J Kidney Dis* 2003 ; 41 : 696-701.
32. Carbone A, Gloghini A, Dotti G. EBV-associated lymphoproliferative disorders : classification and treatment. *Oncologist* 2008 ; 13 : 577-585.
33. Caillard S, Lelong C, Pessione F, et al. Post-transplant lymphoproliferative disorders occurring after renal transplantation in adults : report of 230 cases from the French Registry. *Am J Transplant* 2006 ; 6 : 2735-2742.
34. Gulley ML, Tang W. Using Epstein-Barr viral load assays to diagnose, monitor, and prevent posttransplant lymphoproliferative disorder. *Clin Microbiol Rev* 2010 ; 23 : 350-366.
35. Swerdlow SH, Webber SA, Chadburn A, et al. Posttransplant lymphoproliferative disorders (PTLD). In : Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al (eds). *WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissue*. 4th ed. Lyon : IARC Press, 2008 : 343-350.
36. LaCasce AS. Post-transplant lymphoproliferative disorders. *Oncologist* 2006 ; 11 : 674-680.
37. Parker A, Bowles K, Bradley JA, et al. Management of post-transplant lymphoproliferative disorder in adult solid organ transplant recipients—BCSH and BTS guidelines. *Br J Haematol* 2010 ; 149 : 693-705.
38. Gonçalves DU, Proietti FA, Ribas JG, et al. Epidemiology, treatment, and prevention of human T-cell leukemia virus type 1-associated diseases. *Clin Microbiol Rev* 2010 ; 23 : 577-589.
39. Toro C, Rodés B, Poveda E, et al. Rapid development of subacute myelopathy in three organ transplant recipients after transmission of human T-cell lymphotropic virus type 1 from a single donor. *Transplantation* 2003 ; 75 : 102-104.
40. Zarranz Imirizaldu JJ, Gomez Esteban JC, Rouco Axpe I, et al. Post-transplantation HTLV-1 myelopathy in three recipients from a single donor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003 ; 74 : 1080-1084.
41. 猪瀬悠理, 秋山茂雄, 望月温子, 他. 生体腎移植後に HTLV-1 関連脊髄症を発症した 1 例. *臨床神経学* 2010 ; 50 : 241-245.
42. Kawano N, Shimoda K, Ishikawa F, et al. Adult T-cell leukemia development from a human T-cell leukemia virus type 1 carrier after a living-donor liver transplantation. *Transplantation* 2006 ; 82 : 840-843.
43. Tsurumi H, Tani K, Tsuruta T, et al. Adult T-cell leukemia developing during immunosuppressive treatment in a renal transplant recipient. *Am J Hematol* 1992 ; 41 : 292-294.