腎移植認定医第17回集中教育セミナー 令和元年7月21日(日)

> カテゴリー4) 術中・術後管理 BKV腎症の現状と臨床の実際



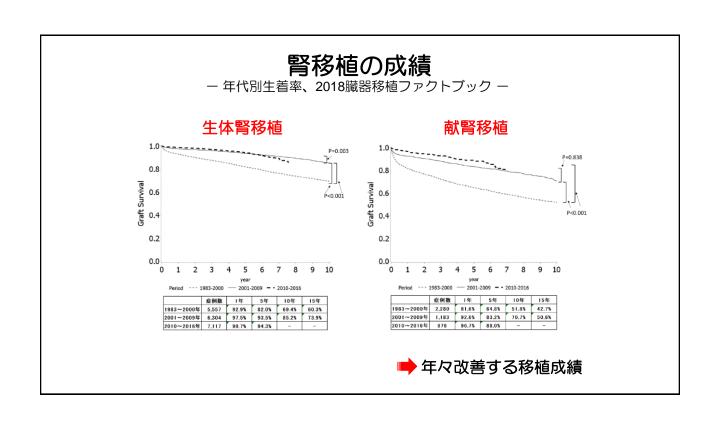
# 日本臨床腎移植学会 COI開示

筆頭発表者名: 圷 尚武

演題発表に関連し、開示すべきCO I 関係にある企業などはありません。

#### 本日の講演内容

- 1. ポリオーマウイルス(PyV)について
- 2. BKPyVと腎移植
- 3. 千葉東病院の現状
- 4. まとめ



### 移植腎の廃絶原因

- 2018臓器移植ファクトブック -

移植腎廃絶原因	1983~2000年		2001~2009年		2010~2016年	
慢性拒絶反応	3504	61.8%	359	26.5%	58	16.0%
急性拒絶反応	347	6.1%	68	5.0%	24	6.6%
原疾患の再発によるもの	137	2.4%	69	5.1%	7	1.9%
Primary Nonfunction	119	2.1%	69	5.1%	15	4.1%
拒絶反応に感染症、多臓器不全などが合併	101	1.8%	49	3.6%	6	1.7%
患者自身による免疫抑制剤の中止	59	1.0%	41	3.0%	7	1.9%
医学的理由による免疫抑制剤の中止	56	1.0%	15	1.1%	2	0.6%
薬剤性腎障害	21	0.4%	5	0.4%	0	0.0%
技術的問題	15	0.3%	14	1.0%	1	0.3%
その他	519	9.2%	345	25.5%	98	27.0%
不明	303	5.3%	56	4.1%	32	8.8%
未入力	485	8.6%	<b>2</b> 63	19.4%	113	31.1%
合計	5,666		1,353		363	

➡ 免疫抑制剤の進歩により拒絶反応による廃絶が減少

#### 腎移植後感染症

- 千葉東病院腎移植338例(生体281例、献腎57例) -



**サイトメガロウイルス** 62例(18.3%) (ヘルペスウイルス)

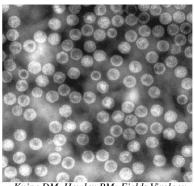
**BKウイルス** 45例(13.3%) (ポリオーマウイルス)

**水痘・帯状疱疹ウイルス** 37例(10.9%) (ヘルペスウイルス)



### Polyoma Virus (PyV)

- ・マウスで最初に発見された。
- ・ ほ乳類と鳥類の一部より20種類以上が発見されている。
- ・ヒトPyVは、1971年に腎移植患者の尿中よりBKポリオーマウイルスが、 進行性多巣性白質脳症(progressive multifocal leukoencephalopathy(PML)) の患者からJCポリオーマウイルスが分離。
- ・BK、JCは患者のイニシャルから付けられた。

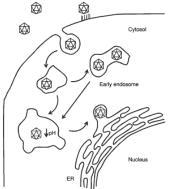


- Knipe DM, Howley PM: Fields Virology -

- · SV40(Simian virus 40)もPyVの一種。
- p53は、SV40の大型T抗原と結合する タンパク質として同定された。
- ·p53の機能を抑制することにより、宿 主細胞のアポトーシスを抑制し、ウイル スゲノムの複製を助けている。

### Polyoma Virus (PyV)

- · 直径40-45nMの球形
- ・エンベロープはなく、カプシドタンパク質とゲノムからでき ている。
- ・ゲノムは、二本鎖閉環状DNAで、約5,000bpからなる。



- Knipe DM, Howley PM: Fields Virology -

・核に移動し増殖し、溶菌を引き起 こす。



パピローマウイルスの3次元構築像 - Trus et al: Nat Struct Biol 4, 413-20, 1997 -

# Polyoma Virusの病原性 - Knipe DM, Howley PM: Fields Virology -

· 中枢神経系に潜伏感染: JCPyV

免疫不全状態で進行性多巣性白質脳症(PML)を発症。

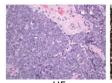
エイズ、骨髄移植による免疫不全で 起こる。





PMLのMRI(T2強調)画像。

·メルケル細胞癌:MCPyV メルケル細胞癌の約80%にウイルスが分離される。





Ab3 IH stain

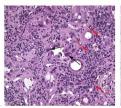
· 針状増殖性病変:TSPyV 多くの正常人からも分離。 免疫不全状態で内毛根鞘細胞 で増殖し、病変を引き起こす。

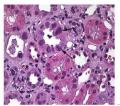




# BKポリオーマウイルス(BKPyV)

- ・ 小児期に初感染(不顕性感染)。
- ・3-4歳で約50%の感染率、10-11歳でほぼ100%の抗体陽性。
- ・感染経路は呼吸器か経口と考えられている。
- ・感染後一過性に増殖後、腎臓で潜伏。
- ・免疫不全児でウイルス尿症、壊死を伴う致死性の尿細管性腎炎。
- ・エイズにおいて、腎炎、剥離性肺炎、中枢神経疾患。
- ・骨髄移植に伴う免疫不全状態で、出血性膀胱炎、間質性腎炎、尿管狭窄。





ウイルス感染により腫大した尿細管 細胞の核(黒矢印)と、リンパ球と好 酸球の浸潤(赤矢印)を認める。

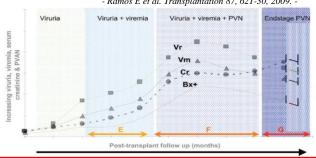
- Knipe DM, Howley PM: Fields Virology -

#### BKPyVと移植腎

BKウイルス(BKV)は、パポバウイルス科に属するポリオーマウイルスであり、腎移植患者の尿中から最初に分離された。高い不顕性感染率を示し、健常者の70~80%の抗体陽性率であり、健常者の尿からも検出され、通常は非病原性のウイルスと考えられている。しかし、腎移植を受けた患者など免疫力の低下している患者では、BKVの近地におれて、原本原性の関係など、BKWや原本、関係性質など、BKV

しかし、腎移植を受けた患者など免疫力の低下している患者では、BKV の活性化を起こし、無症候性の増殖から腎機能障害、間質性腎炎、尿路狭窄、出血性膀胱炎などを引き起こすと考えられている。

Stereotypical evolution of polyoma virus allograft nephropathy (PVAN) - Ramos E et al. Transplantation 87, 621-30, 2009. -



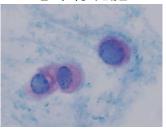
腎移植をおこなった患者では、尿症(Viruria)から血症(Viremia)、腎症(PVAN)と進行し、移植腎廃絶にいたる。

### BKPyV感染の診断

一 尿細胞診、尿沈渣 一

尿沈渣

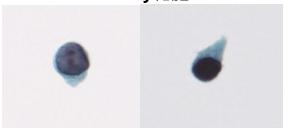
感染様細胞



Stemheimer 染色

#### 尿細胞診

decoy細胞



Papanicolau 染色

腫大した核に核内封入体が認められ、スリガラス状の無構造な核が特徴であり、ウイルス感染細胞を示している

### BKPyV感染の診断 血中、尿中BKPyV-DNAの検出

血中BKPyV-DNA 10,000 copy/ml 以上

PVANの可能性が高い

尿中BKPyV-DNA 10,000,000 copy/ml 以上

- Hirsch HH et al.: Adv Exp Med Biol 577, 160-173, 2006 -

#### BKPyV感染の診断 - 移植腎生検 -





BARD MAX-CORE 18G で穿刺



病理診断

#### 当院におけるBKPyV感染の診断

尿沈渣にて感染様細胞



尿細胞診 尿中、血中BKPyV-DNA検査

血中BKPyV-DNA高値 血清クレアチニン値の上昇



#### グラフト腎生検

### BKPyV感染の治療

#### 治療法

- Ramos E et al., *Transplantation* 87, 621-630, 2009 -

- 1. 免疫抑制剤の減量、変更
  - a) decrease in the dose of MMF by 50%
  - b) 50% decrease in the target trough level of FK
  - c) elimination of MMF
- 2. Anti-polyomaviral agents の投与 (empirically)
  - a) cidofovir

CMV感染症治療薬

b) leflunomide

RA治療薬

- c) fluoroquinolones
- d) Intravenous immunoglobulin (IVIG)

確立された治療法 ではない

#### 課題

- ·腎移植後BKVウイルス感染症の機序が明確ではない。
- 治療薬を含めて治療法が確立していない。
- ·BKV腎症の確定診断は移植腎生検しかない(侵襲がある)。

### 当院におけるBKPyV感染

- 生体腎移植391例 2004.4~2019.1 -

陰性例:337例

男女比: 男:女=216:121

年齡平均: 45.2歳(14 - 74歳)

BMI:  $22.1 \pm 3.7 \text{ kg/m}^2$ 手術時間: 313.1 ± 71.4 分

出血量: 306.3 ± 510.4 mL

温阻血時間: 4.2 ± 2.1 分

退院日: 44.6 ± 21.7 病日

総阻血時間: 76.6 ± 28.1 分

BK症例:54例 (13.8%)

男:女=29:25

46.4歳(15 - 75歳)

 $21.9 \pm 3.9 \, \text{kg/m}^2$ 

300.6 ± 67.5 分

247.5 ± 149.6 mL

4.0 ± 2.1 分

5.8 ± 0.8 病日

75.3 ± 33.4 分

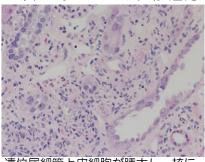
#### BKPyV感染1

60代歳、男性

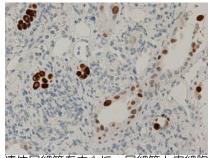
原疾患:慢性糸球体腎炎

直:妻をドナーとする生体腎移植 免疫抑制剤:TAC, MMF, PSL

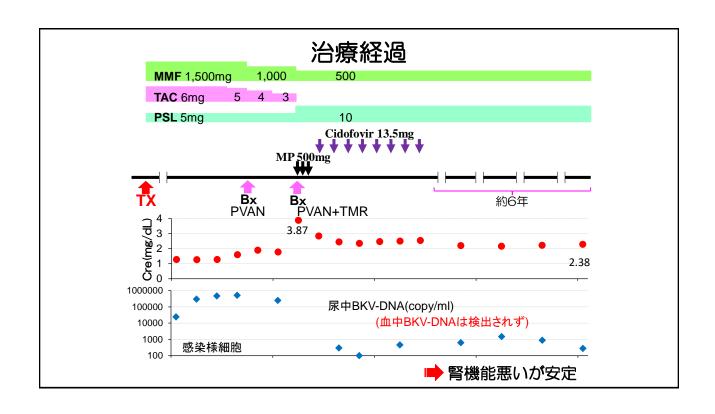
後約1年半頃より、尿中デコイセル出現。sCrの たため、移植腎生検施行。



(基性の封入体が認められ、スリス様を呈し、上皮細胞の脱落が 記し、上皮細胞の脱落が 認められる。



遠位尿細管を中心に、尿細管上の核が多数染色されており、Br



### BKPyV感染2

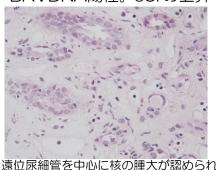
#### 60代歳、女性

原疾患:多発性囊胞腎

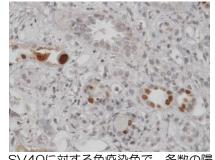
移植:娘をドナーとするABO不適合生体腎移植

維持免疫抑制剤: TAC, MMF, PSL

経過:移植後約半年頃より、尿中感染様細胞出現。尿中·血中 BKVDNA陽性。sCrの上昇もあったため、移植腎生検施行。

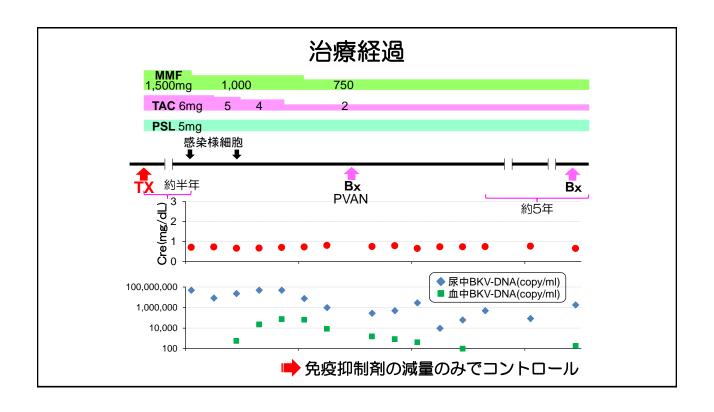


遠位尿細管を中心に核の腫大が認められる。 間質では、皮質・髄質にリンパ球、 お質細胞を主体とする炎症細胞浸潤が拡がり、尿細管にも炎症細胞浸潤が自立つ。



SV40に対する免疫染色で、多数の陽性細胞を認めます。

➡ 強い炎症性変化を伴うBKウイルス腎症



### BKPyV感染2

#### 60代歳、女性

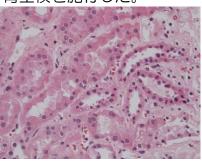
原疾患:多発性囊胞腎

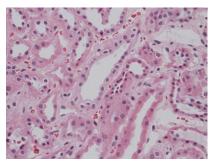
移植:娘をドナーとするABO不適合生体腎移植

維持免疫抑制剤: TAC, MMF, PSL

過:特に腎機能の悪化を認めなかったが、5年経過したため、 生検を施行した。







IF/TAを中程度認めるが、急性ないし慢性拒絶反応とする変化は認めない。CNIの薬剤毒性とする変化も認めない。



BKウイルス腎症を示す所見は認めない

### BKPyV感染3

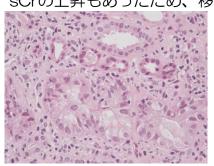
#### 30代歳、男性

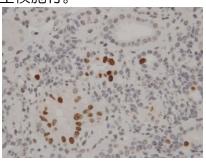
原疾患:絞扼性イレウスを契機に慢性腎不全となった。

移植:脳死献腎移植

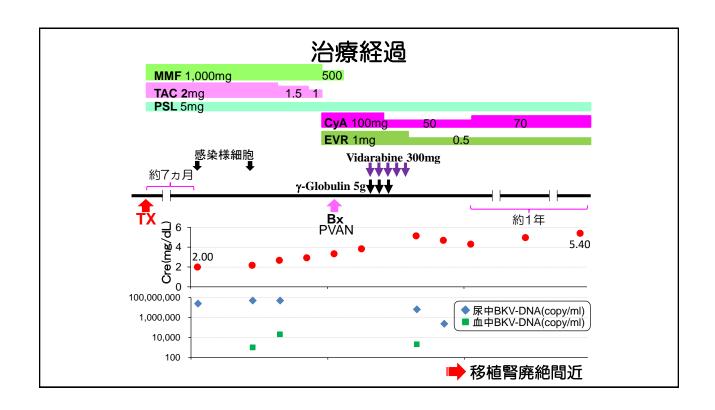
維持免疫抑制剤:TAC, MMF, PSL

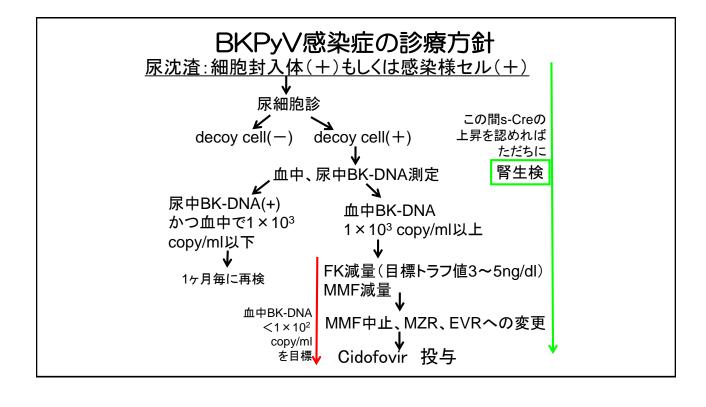
経過:移植後約7ヵ月後より、尿中感染様細胞出現。急激なsCrの上昇もあったため、移植腎生検施行。





高度のIF/TAとともに、 数の陽性細胞を認める。 尿細管には核腫大を認め、SV4Oに対する免疫染色では多





#### まとめ

症例により、経過や治療効果が異なる。



- ・BKPyV感染症頻度は、ドナーのBKPyV抗体価に関係する。
  - Hirsch HH et al.: Adv Exp Med Biol 577, 160-173, 2006 -
- ・BKPyV抗体がないレシピエントはグラフトロスになりやすく、逆にインターフェロン $\gamma$ 分泌細胞の力が強いとグラフトロスになりにくい。 Knipe DM, Howley PM: Fields Virology -

#### まとめ

1. 腎移植後のBKPyV感染症については、早期診断、早期治療が重要である。

#### 今後の課題

- 1. 感染初期の状況がわからない
- 2. 治療法が確立していない 免疫抑制剤の変更、減量法 治療薬の確率
- 3. 予防法の検討

#### 現在の取り組み

平成30年度NHOネットワーク共同研究 「腎移植後BKポリオーマウイルス感染症克服 に向けた観察研究」

#### 目的

腎移植患者におけるBKV感染の実態を明らかとし、BKV感染発症リスクスコアを作成し、予防法・治療法を検討する。

#### 象 放

腎移植レシピエント

#### 主要評価項目

腎移植後のBKV感染発症予測リスクスコアの作成

