

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 6 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25462540

研究課題名(和文)腎移植患者におけるPolyomavirus BK感染に関する前向き研究

研究課題名(英文)BK viral infection in Japanese kidney transplant patients

研究代表者

升谷 耕介(Masutani, Kosuke)

九州大学・大学病院・助教

研究者番号：30419593

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：BKウイルス(BKV)腎症は腎移植後の重要な合併症であり、発症すると移植腎生着率が大きく低下する。BKVに関する研究の殆どが欧米から発せられたものである。今回、尿と血漿を用いたBKVの定量的核酸同定検査を確立し、前向きにスクリーニングを行うことで、日本の腎移植患者におけるBKV再活性化につき検討した。対象は九州大学病院で実施した腎移植62例で全て生体腎移植であった。BKV尿症を14例に認めたと、血症、腎症への進展はなかった。14例中8例は尿中BKVが自然消失し、6例でBKV尿症は低ウイルス量のまま遷延している。現代の免疫抑制療法における日本の腎移植患者ではBKV感染が軽症であることが判明した。

研究成果の概要(英文)：Polyomavirus BK nephropathy (BKVN) is an important complication in kidney transplant (KT) patients. Graft survival is extremely lower in the patient with BKVN. Those data were published from US and European countries and there is almost no data in Japanese KT patients. Thus we planned to investigate the incidence and severity of BK viral infection in Japanese patients via prospective, regular screening with polymerase chain reaction for BK viral DNA. A total of 62 living-donor KT patients received regular screening in urine and plasma. We found 14 patients who developed BK viruria, but no patient developed viremia or nephropathy. BK viruria was spontaneously disappeared in 8 patients, and 6 patients showed sustained viruria with low BK viral load. Those finding suggested that Japanese KT patients show low incidence of BK viral reactivation and the reactivation is mild under current immunosuppressive regimens.

研究分野：泌尿器科学

キーワード：BKウイルス 腎移植 免疫抑制療法 スクリーニング

### 1. 研究開始当初の背景

わが国の透析患者数は平成 23 年末に 30 万人を超え、透析医療費も 1 兆 5 千万円を超えている。透析療法より QOL、生命予後、医療経済面で優れる腎移植の推進は目下最重要課題である。近年のわが国における移植件数は年間 1500-1600 件と着実に伸び、特に生体腎移植に関しては一般診療としての地位を確立した。移植数の増加と成績の向上は長年にわたる移植医の努力や免疫抑制療法を中心とする管理の進歩によるが、強力な免疫抑制療法に伴い感染症の管理も移植腎の長期生存、患者の長期生存のため重要な問題である。

サイトメガロウイルスと共に腎移植後に問題となる病原体に BK ウイルス (BKV) がある。BKV は健常人の多くが幼少期に初感染し、一過性の風邪様症状呈した後に軽快するが、ウイルスはその後尿路に潜伏感染する。健常腎ではその後疾病を起こすことは極めて稀であるが、腎移植ドナーとなった場合、BKV が移植腎に乗ってレシピエントに持ち込まれる。レシピエントは免疫抑制療法を受けており、BKV が局所で再活性化し、尿管狭窄、出血性膀胱炎、腎症を起こしうる。1995 年以降、移植腎に尿細管間質性腎炎を起こし、多くは不可逆性の腎機能障害を残す BKV 腎症の報告が相次ぎ、BKV に関する研究が本格化した。BKV 腎症患者では移植腎喪失の頻度が約 50% と急上昇するため、有効な予防策と治療法の開発が急務である。研究代表者が過去に行った研究では後述の PCR 検査を行うと尿症、血症、腎症の 3 つのステップを合わせて約 50% の患者で BKV の再活性化を認めた (Masutani K et al. Transplantation 2012)。但し、これらの知見は全て海外から発表されたものであり、わが国の腎移植患者における BKV 感染症の現状は分かっていない。

### 2. 研究の目的

腎移植患者の血漿と尿から BKV を検出する Polymerase chain reaction (PCR) 法と定期

的なスクリーニング体制を確立すること、そして新規腎移植症例を前向きに追跡し、日本人の腎移植患者における BKV 再活性化の頻度や時期、BKV 尿症から血症、腎症へと進展する頻度と時間経過、免疫抑制療法や他の因子との関連等を明らかにすることを本研究の目的とした。

### 3. 研究の方法

対象は九州大学病院において新規に行った生体腎移植症 62 例。これらの患者は腎移植後当院の外来で管理され、導入・維持免疫抑制療法、BK ウイルスやその他の感染症のスクリーニング、定期移植腎生検の施行方針などは均一である。BK ウイルス感染のスクリーニングについては、米国移植学会のガイドライン (Hirsch HH et al. Am J Transplant 2013) の推奨に則して、移植後 2 年までは定期的 (移植後 6 ヶ月まで月 1 回、以後 9、12、15、18、21、24 ヶ月後) に PCR スクリーニングを行った。同ガイドラインでは血漿 PCR もしくは尿細胞診の実施を推奨しているが、BKV 尿症の実態を把握するためには尿 PCR も必要と考え、本研究では血漿と尿の同時測定を行った。BKV 再活性化に対する治療 (免疫抑制薬の減量、あるいは薬剤の変更) は原則として BKV 血症を認めた場合、または移植腎機能低下を生じ、移植腎生検で BKV 腎症の診断が確定した場合に限り行った。BKV 再活性化 (尿症、血症、腎症) の累積発症率と、再活性化に關与する臨床的な因子 (ドナー因子、レシピエント因子、免疫学的背景) を生物統計学的手法により検討した。

### 4. 研究成果

対象の 62 症例は男性 42 例、女性 20 例、移植時の患者年齢は  $43 \pm 16$  歳で、移植の種類は全て生体腎移植であった。上記のスケジュールで定期的に尿および血漿を用いた BKV DNA のスクリーニングを実施した結果、

200copy/mL 以上の BKV 尿症を認めた症例は 14 症例 (22.6%) に認めた。14 症例の尿症 (>200copy/mL) 発症時期は中央値で移植後 3 ヶ月 (1-15 ヶ月) で、尿中ウイルス量のピーク値は中央値で 11,327copies/mL (663-11,519,445copies/mL) であった。BKV 血症のリスクが増加すると言われる  $10^7$ copies/mL 以上の尿症を呈した症例は 1 例のみであり、その症例も含め BKV 血症、BKV 腎症に進展した症例を認めなかった。14 症例中 8 症例 (57.1%) で尿中 BKV は自然消失し、残る 6 症例も経時的な観察でウイルス量は 1,000copies/mL 未満の少量のまま持続している。BKV 尿症発症の危険因子をドナー因子、レシピエント因子、血液型適合/不適合移植、免疫抑制療法等の移植関連事項で検討したが、統計学的に有意な危険因子は同定されなかった。

今回の研究結果と欧米での報告を比較すると、BKV 尿症の初発時期や自然消失する頻度、消失までの期間は過去の報告と矛盾しないが、BKV 尿症から血症、腎症への進展が見られず、BKV の再活性化が極めて軽症に留まっていたことが分かる。この結果を説明する要因として、今回の対象例が全て生体腎移植であるというわが国特有の背景があること、欧米と比較してわが国ではタクロリムスを中心とするカルシニューリン阻害薬の投与量が低用量であること、などが考えられた。わが国の腎移植は生体腎移植に大きく依存しており、ドナー適応拡大のため血液型不適合移植が欧米よりも多いという特徴を持つ。当科で経験した BKV 腎症を後ろ向きに検討すると血液型不適合移植レシピエントの割合が多かった (Masutani K et al. Nephrology, 2015) ことから、今後も症例を集積して、血液型不適合移植が BKV 再活性化のリスクとなりうるかを検証していきたい。また、今回の結果のように日本人の腎移植患者で BKV 再活性化が少なく、軽症であるというのであれば、

PCR 法を用いた一斉スクリーニングは費用対効果の点で問題がある。代替の方法としては米国移植学会ガイドラインに付記されているように、尿細胞診をベースにスクリーニングを行い、BKV 再活性化が濃厚に疑われる場合に血漿 PCR 検査を追加する方法が現実的に即していると考えられる。但し、尿細胞診の特異度が低いことは以前より指摘されているため、今後は尿細胞診によるスクリーニングの特異度を上げるべく、新たな尿沈渣細胞染色法を用いたスクリーニング法の確立を目指したい。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 20 件)

1. Masutani K, 他 2 名. HLA-A2, HLA-B44 and HLA-DR15 are associated with lower risk of BK viremia. Nephrol Dial Transplant 28 (12): 3119-3126, 2013, 査読有
2. Masutani K, Kitada H, Tsuruya K, 他 6 名. Protocol biopsy findings in living-donor kidney transplant patients treated with once-daily or twice-daily tacrolimus formulation. Transplant Proc 46 (2), 395-399, 2014, 査読有
3. Masutani K, Kitada H, Tsuruya K, 他 6 名. Temporal serum creatinine increase and exacerbation of tubulointerstitial inflammation during the first two months in resolving Polyomavirus BK nephropathy. Nephrology 20 (Suppl 2): 45-50, 2015, 査読有
4. Masutani K, Tsuruya K, 他 7 名. Comparison of steroid-pulse therapy and combined with mizoribine in IgA nephropathy: a randomized controlled

- trial. Clin Exp Nephrol, 2016, 印刷中, 査読有
5. Masutani K, Kitada H, Tsuruya K, 他 7 名. Histological analysis in ABO-compatible and -incompatible kidney transplantation by performance of 3- and 12-month protocol biopsies. Transplantation, 印刷中, 査読有
  6. 升谷耕介, Parmjeet Randhawa. BK ウイルス腎症の病理. 日本臨床腎移植学会雑誌 1 (1): 24-29, 2013, 査読有
  7. 升谷耕介, Parmjeet Randhawa. 腎移植患者における BK ウイルス尿症単独例の臨床像. 日本臨床腎移植学会雑誌, 1 (2): 143-150, 2013, 査読有
  8. 升谷耕介. 腎移植後のウイルス感染症. 日本腎臓学会誌 55: 133-143, 2013, 査読無
  9. Masutani K. Current problems in screening, diagnosis and treatment of polyomavirus BK nephropathy. Nephrology 19 (Suppl3): 11-16, 2014, 査読有
  10. 升谷耕介, 鶴屋和彦. 腎移植における最近の話題: 適応拡大と長期生着を目指して. 医学のあゆみ 249 (9): 937-943, 2014, 査読無
  11. 升谷耕介. BK ウイルス感染と HLA. 日本臨床腎移植学会雑誌 2 (1): 29-35, 2014, 査読有
  12. 升谷耕介. BK ウイルス腎症における免疫再構築症候群. 日本臨床腎移植学会雑誌 3 (1), 160-165, 2015, 査読有
- [学会発表](計 25 件)
1. Masutani K, Randhawa P. HLA-A2, HLA-B44 and HLA-DR15 associate with lower risk of BK viremia while BK viruria is HLA independent. American Society of Nephrology, Kidney Week 2013, November 2013, Atlanta, GA, United States
  2. Masutani K, Kitada H, Tsuruya K, 他 5 名. Beneficial effect of once-daily prolonged-release tacrolimus on kidney allograft fibrosis at one-year post-transplantation. The 11<sup>th</sup> Congress of Asian Society of Transplantation, September 2013, Kyoto, Japan
  3. 升谷耕介. 腎移植後のウイルス感染症. 第 58 回日本透析医学会学術集会・総会. 2013 年 6 月 21 日-23 日, 福岡市.
  4. Masutani K, Kitada H, Tsuruya K, 他 5 名. Protocol biopsy findings in living-donor kidney transplant patients treated with once-daily or twice-daily tacrolimus formulation. The 14<sup>th</sup> Asian Pacific Congress of Nephrology, May 2014, Tokyo, Japan
  5. Masutani K, Tsuruya K, 他 7 名. No additional effect of oral immunosuppressive agents, mizoribine, with steroid pulse therapy in patients with IgA nephropathy: a prospective randomized controlled trial. American Society of Nephrology, Kidney Week 2014, December 2014, Philadelphia, PA, United States.
  6. 升谷耕介, Randhawa P. HLA 抗原の適合が BK ウイルス感染の経過に与える影響. 第 47 回日本臨床腎移植学会. 2014 年 3 月 12 日-14 日, 奈良市.
  7. 升谷耕介, 北田秀久, 鶴屋和彦, 他 6 名. ポリオーマウイルス BK 腎症の治療後早期における血清 Cr 値の変動. 第 59 回日本透析医学会学術集会・総会, 2014 年 6 月 13 日-15 日, 神戸市.
  8. Masutani K, Kitada H, Tsuruya K, 他 6 名. Histological analysis in

- ABO-compatible and incompatible kidney transplantation by performing 3-month and 1-year protocol biopsies. American Transplant Congress 2015, May 2015, Philadelphia, PA, United States.
9. Masutani K, Kitada H, Tsuruya K, 他 6 名. Temporal serum creatinine increase and exacerbation of tubulointerstitial inflammation in resolving Polyomavirus BK nephropathy. 2015 Banff-CST Joint Scientific Meeting, October 2015, Vancouver, BC, Canada
10. Masutani K, Kitada H, Tsuruya K, 他 7 名. Incidence of hepatitis B viral reactivation after kidney transplantation with rituximab administration, November 2015, San Diego, CA, United States.
11. 升谷耕介. 腎移植患者の長期生着、生存のために腎臓内科医ができること. 第 58 回日本腎臓学会学術総会. 2015 年 6 月 5 日-7 日, 名古屋市.
12. 升谷耕介. 九州大学病院における先行的腎移植の現状. 第 60 回日本透析医学会学術集会・総会. 2015 年 6 月 26 日-28 日, 横浜市.

〔図書〕(計 1 件)

1. 升谷耕介. ループス腎炎は腎移植の対象になりますか?見逃すと怖い膠原病 Q&A 100, pp200-201, 2014

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)  
なし

取得状況(計 0 件)  
なし

〔その他〕

なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

升谷 耕介 (MASUTANI KOSUKE)  
九州大学・大学病院・助教  
研究者番号: 30419593

(2)研究分担者

北田 秀久 (KITADA HIDEHISA)  
九州大学・大学病院・助教  
研究者番号: 10403958

鶴屋 和彦 (TSURUYA KAZUHIKO)  
九州大学・医学研究院・准教授  
研究者番号: 20372740

(3)連携研究者

なし