

糸球体ボウマン嚢上皮にウイルス感染細胞を認めたBKウイルス腎症の1例

¹東京女子医科大学病理診断科²東京女子医科大学第二病理学³東京女子医科大学泌尿器科

カワニシ	クニオ	ホンダ	カズホ	シミズ	トモカズ
川西	邦夫 ^{1,2}	本田	一穂 ²	清水	朋一 ³
タナベ	カズナリ	オダ	ヒデアキ	ニシカワ	トシオ
田邊	一成 ³	小田	秀明 ²	西川	俊郎 ¹

(受理 平成26年2月13日)

A Case of BK Polyomavirus Nephropathy with Infected Bowman's Capsule Epithelial Cells

Kunio KAWANISHI^{1,2}, Kazuho HONDA², Tomokazu SHIMIZU³,
Kazunari TANABE³, Hideaki ODA² and Toshio NISHIKAWA¹

¹Department of Surgical Pathology, Tokyo Women's Medical University²Department of Pathology, Tokyo Women's Medical University³Department of Urology, Tokyo Women's Medical University

BK polyomavirus nephropathy (BKVN) is a well-recognized cause of renal allograft dysfunction. BK polyomavirus establishes a latent infection in the urinary tract and primarily causes tubulointerstitial nephritis in allograft kidney recipients; however, cells of the glomerular epithelium are rarely found to be infected. Here, we report the case of a 61-year-old man who received a living donor kidney transplant from his wife at the age of 59 years. He experienced repeated episodes of rejection from postoperative day 11, and the dosage of immunosuppressants, including tacrolimus and mycophenolate mofetil, was increased. Almost 2 years after the kidney transplant, acute deterioration of allograft function was observed. We performed an allograft biopsy, and BKVN was diagnosed. Remarkably, BK polyomavirus was found to have infected the parietal epithelial cells of the Bowman's capsule, and an accompanying glomerular crescent-like lesion was observed. We review the previously reported histological characteristics of BKVN and discuss the relevance of virus-infected cells in the kidney.

Key Words: BK polyomavirus nephropathy, parietal epithelial cells of Bowman's capsule, kidney transplantation

緒 言

BKウイルスはポリオーマウイルス科に分類されるDNAウイルスである。ウイルスの伝播は経口感染で、成人における既往感染率は60~90%程度とされている。初感染時にはほとんど症状はないが、体内に侵入したBKウイルスは、腎尿路系上皮細胞(移行上皮細胞, 尿細管上皮, ボウマン嚢上皮細胞)やリンパ球に潜伏感染し、腎移植, 骨髄移植などの免疫抑制下で再活性化され、日和見感染を起こす。

腎移植レシピエントのBKウイルス腎症(BK polyomavirus nephropathy: BKVN)はカルシニューニン阻害剤(calcineurin inhibitor: CNI)の導入

によって症例が増加し、ミコフェノール酸モフェチル(mycophenolate mofetil: MMF)が普及した現在では、1~10%にBKVNが発症するとされている。BKVNの病変は尿細管が主体であり、糸球体にまで感染細胞を認める例はまれである。今回、移植後早期より拒絶を繰り返したのちに、BKVNとなり、移植腎生検で糸球体ボウマン嚢上皮にウイルス感染細胞を認めた症例を経験した。BKウイルスの移植腎における局在とその病変について組織学的検討を加え報告する。

症 例

患者: 61歳, 男性。

主訴：自覚症状なし（定期外来受診時に移植腎機能障害を指摘された）。

既往歴：高血圧，高脂血症，高尿酸血症。

手術歴：41歳，両側単径ヘルニア手術。58歳，胆石・総胆管結石で胆摘・胆管結石除去術。

家族歴：糖尿病，腎疾患の家族歴なし。

生活歴：飲酒，焼酎水割り500mL/日，喫煙，40本/日×30年（50歳で禁煙），アレルギーなし。

現病歴：48歳ごろ高血圧，高脂血症を指摘された。53歳時，右腎結石に対し，体外衝撃波結石破碎術(ESWL)を施行された。同時期より次第に腎機能が低下し，56歳時より，血液透析が開始された。59歳時に当院泌尿器科で，生体腎移植（血液型適合（B型(+)→B型(+))）を施行した。術前のクロスマッチ試験は陰性（CDC法(-)，AHG法(-)，flow cytometric crossmatch：FCXM(-))で，HLAはABが2ミスマッチ，DRは0ミスマッチであった。術前のdonor specific antibodies (DSA)は陰性であった。導入はタクロリムス(FK)，ミコフェノール酸モフェチル(MMF)，メチルプレドニゾロン(MP)，Basiliximabの4剤で行われた。術後11日目の移植腎生検で，T細胞性拒絶反応(T cell mediated rejection：TCMR)と抗体関連型拒絶反応(antibody mediated rejection：AMR)の合併した混合型拒絶反応(Banff 2007年分類(以下同様)：i2, t2, g3, v1, ptc2, c4d0)を認め，MP 500mg/日×2日，Rituximab 200mg，グスペリムス塩酸塩(DSG) 380mg/日×5日を投与した。術後59日目の移植腎生検で，混合型拒絶反応の再燃(i2, t2, g2, v0, ptc1, c4d0)を認めたため，再度MP 500mg/日×2日，DSG 380mg/日×5日の投与を行った。術後119日目の移植腎生検では，AMRの残存(i1, t0, g1, v0, ptc1, c4d0)は認めるものの，治療による組織所見の改善を認めた。拒絶反応を繰り返すことから，免疫抑制剤を増量後に退院となった(FK 1mg，MMF 1,500mg，MP 4mg)。以降，近医移植外来を通院し，移植腎機能は血清クレアチニン(Cr) 1.5~1.7mg/dLと増悪なく経過した。移植後2年目の定期外来受診時の採血でCr 1.95mg/dLと上昇を認めたため，精査加療目的に当院泌尿器科に入院となった。

入院時身体所見：身長179cm，体重77.4kg，血圧117/64mmHg，脈拍63/分，体温36.4℃。眼瞼結膜に貧血なし，眼球結膜に黄染なし。右腸骨窩に移植腎を触れる他に，胸腹部に明らかな異常所見なし。

入院時検査所見：尿蛋白陰性，尿潜血陰性，尿中

白血球陽性(1+)，尿沈渣でRBC 1-4/HPF，WBC 1-4/HPF。末梢血では，白血球数4,510/μL，ヘモグロビン13.2g/dL，ヘマトクリット40.0%，血小板数15万/μLで著変なし。生化学では，総蛋白6.8g/dL，アルブミン4.6g/dLと低下はないが，尿素窒素(BUN) 29.5mg/dL，Cr 2.26mg/dL（推定糸球体濾過量 estimated glomerular filtration rate, eGFR 24.4mL/min/1.73m²）と腎機能障害を認め，尿酸9.0mg/dLと上昇を認めた。肝機能障害や電解質異常は認めなかった。CRP 0.36mg/dLと軽度上昇を認めた。HbA1c 5.2% (NGSP値)，随時血糖111mg/dLと明らかな耐糖能障害は認めなかった。FK血中濃度61.6ng/mL（随時採血で正確なトラフ値ではない）であった。画像検査では，腹部X線写真で左自己腎に結石を認める以外は明らかな異常所見はなく，移植腎エコー上，腎血流の低下，腎皮質の輝度上昇や水腎症などの異常は認めなかった。

入院後経過(Fig. 1)：入院後，移植後714日目に移植腎生検を施行した。検体は2本で，パラフィン固定組織中に皮質と髓質が6：4の割合で含まれ，10個の糸球体中，1個が完全硬化糸球体であった。高度の尿細管間質炎を認め(Fig. 2a)，抗SV-40 T antigen抗体(mouse monoclonal IgG2a, clone：PAb416, Calbiochem, Merck KGaA, Darmstadt, Germany)による酵素抗体法において，尿細管上皮に陽性細胞を認めたため(Fig. 2b)，BKVNと診断した。尿細管間質炎はSV-40陽性細胞を認める部位に限局しており，この領域では軽度の傍尿細管毛細血管炎を認めたが，血管内皮炎や糸球体炎はなく，拒絶反応の合併は否定的であった。血栓性微小血管障害症(TMA)病変や尿細管上皮の微細胞泡沫状変性，細動脈の硝子様硬化など，組織学的にCNI毒性を示唆する所見は認めなかった。3個の糸球体で，ボウマン囊上皮にSV-40陽性細胞を認め，うち1個の糸球体では，尿細管極からボウマン囊上皮にかけて，細胞増殖像(細胞性半月体様病変)を認め，同部位にSV-40陽性細胞を認めた(Fig. 2c-e：連続切片)。メサングウム増殖性病変や管内増殖性病変，膜性変化は認めなかった。蛍光抗体法では，尿細管上皮のHLA-DR過剰発現は認めたが，傍尿細管毛細血管にC4d沈着はなく，ボウマン囊上皮を含む糸球体に有意な沈着病変は認めなかった。透過型電子顕微鏡(TEM)により，尿細管上皮細胞質内にポリオーマウイルス粒子を確認した(Fig. 2f)。TEM検体中の糸球体にはウイルス感染細胞は認めなかった。診断後，FKをシクロスポ

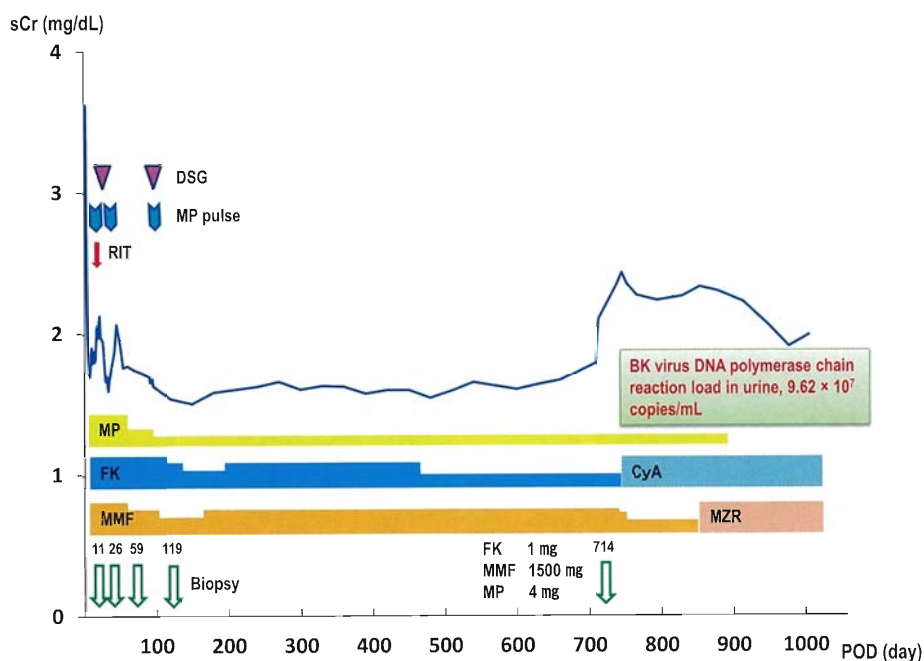


Fig. 1 Depiction of the clinical course of the patient, including renal function and treatments administered

The serum creatinine level (sCr, mg/dL) is plotted on the y-axis and the postoperative day (POD) is plotted on the x-axis. On POD 11, an allograft kidney biopsy revealed a mixed type of rejection. As treatment for repeated rejection episodes, the doses of immunosuppressants were increased. On POD 714, acute deterioration of allograft function was observed. BK polyomavirus nephropathy was diagnosed, and the dose of immunosuppressants was reduced, leading to recovery of allograft function.

CyA, cyclosporine A; DSG, gusperimus hydrochloride; FK, tacrolimus (FK-506); MMF, mycophenolate mofetil; MP, methylprednisolone; MZR, mizoribine; RIT, rituximab

リン (CyA) に変更し、MMF は漸減後中止し、ミゾリビン (MZR) に変更したところ、血清 Cr は次第に減少した。後日判明した尿中 BK ウイルス量 (PCR 法) は 9.62×10^7 copy/mL と有意な上昇を認めた。経過中、尿潜血や尿蛋白の増加は認めず、Cr 2.0~2.2 mg/dL で推移している。

考 察

BKVN は、1970 年代から症例報告が行われるようになったが、CNI や MMF が普及した近年では、腎移植患者の 1~10% 程度に発症するとされている¹⁾。移植後 10~13 ヶ月が好発時期となるが、移植後 6 日目や、5 年後に発症する例もある^{2)~4)}。BKVN を発症した腎移植患者の 15~50% (全体の 0~5%) が BKVN により移植腎機能不全に至るとされる⁴⁾⁵⁾。BKVN の確定診断は腎生検によって行われるが、検体量が少ないと false negative となることがあり、髓質を含む 2 本以上の針生検の採取が奨励されている⁶⁾。生検組織中の BK ウイルスの検出には、SV-40 large T antigen が交差反応を示すため、抗 SV-40

large T antigen 抗体による免疫染色が行われる (特異度 100%)。生検で BK ウイルス感染が証明されないが、臨床的に強く疑われる症例では、PCR 法による血中 BK ウイルスコピー数定量検査 (DNA PCR load $>10^4$ copies/mL) が有用である。この他、PCR 法による尿中 BK ウイルスコピー数定量検査 (DNA PCR load $>10^7$ copies/mL) や尿中尿沈査におけるデコイ細胞 (decoy cell) の検出が行われる。尿中デコイ細胞はパパニコロウ染色を用いて簡便に検出することができる。尿中 PCR 陽性やデコイ細胞陽性となる例で BKVN と診断されるのは全体の 20~60% で、BK 血症より平均で 4 週ほど早く検出される¹⁾。

BKVN の最大の発症要因は過剰な免疫抑制で、中でも FK や MMF の使用と関連が強いとされる⁷⁾。この他、高齢や若年、男性、尿路異常、糖尿病、サイトメガロウイルス感染、急性拒絶反応治療歴などがリスク因子として指摘されている。本例は移植後早期から繰り返す拒絶反応の治療歴があり、FK、MMF を含む免疫抑制が強化されたことが BKVN 発症の

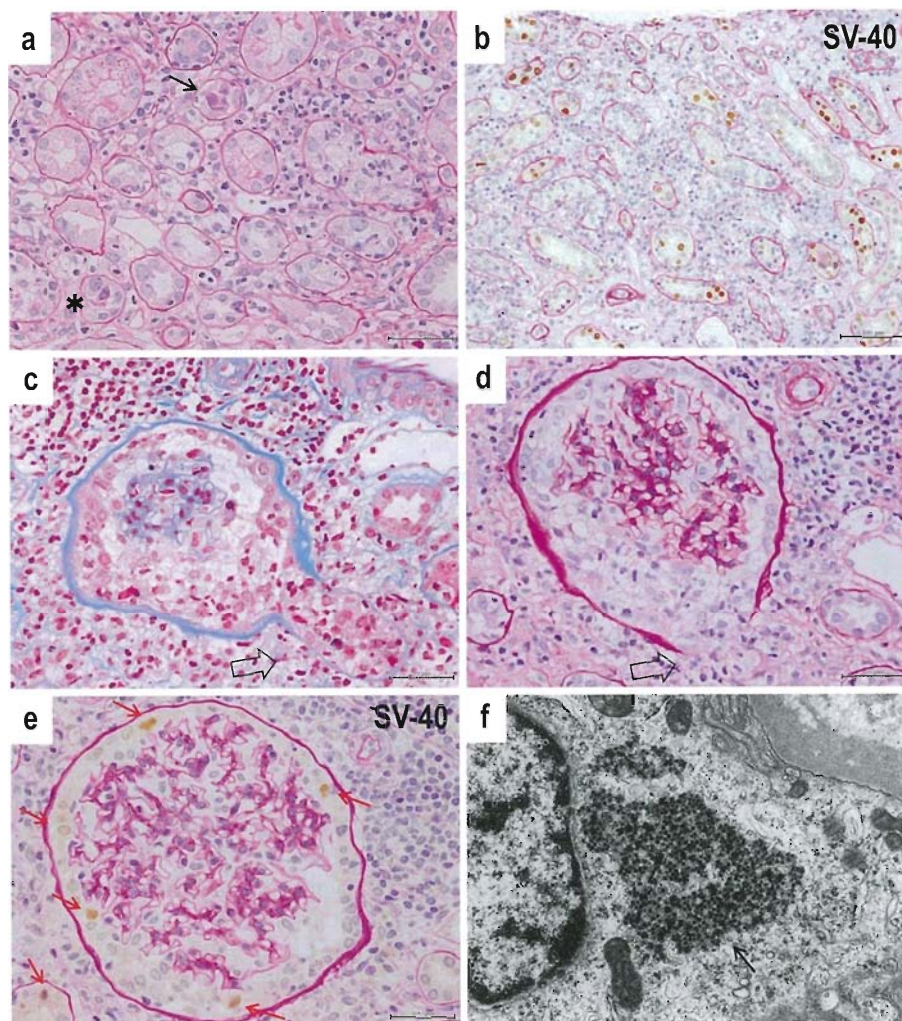


Fig. 2 Pathological findings of BK polyomavirus nephropathy

- (a) Severe tubulitis with epithelial cell lysis and tubular basement membrane denudation (BK stage B) was observed. Intranuclear viral inclusion bodies of different types such as homogeneous ground-glass configuration (arrow) and an incomplete halo (asterisk) were also observed (periodic acid-Schiff [PAS] stain).
- (b) The tubular epithelial cells were diffusely positive for anti SV-40 on immunostaining with PAS stain (polyomaviral load [pvl] score 3)
- (c)-(e) Serial sections showed urinary pole transition from the Bowman's capsule to the proximal tubulus (blank arrow). Both the inflamed tubulus and the proliferative parietal epithelial cells lining the Bowman's capsule were positive for viral replication (red arrow). (c) Masson trichrome stain, (d) PAS stain, (e) anti SV-40 with PAS stain
- (f) Intranuclear viral particles, 30-50 nm in diameter, were detected in the tubular epithelial cells on transmission electron microscopy (TEM) (arrow, $\times 15,000$).

要因になったと考えられた。治療の第一は、免疫抑制剤の減量や変更で、特に CNI の濃度調節と MMF の中止が行われる。本例は免疫抑制剤の減量と変更により、移植腎機能障害が改善したが、このような調整にも関わらず、移植腎機能が改善しない場合には、拒絶反応との鑑別を行った上で、IVIG (intravenous immunoglobulin) やシドフォビルの投与を行うことがある。

問題となるのは、BKVN と拒絶反応が合併する例で、診断と治療に難渋することがある。移植腎生検組織中に、SV-40 陽性細胞とは離れた領域の尿細管炎、血管内皮炎、糸球体炎、傍尿細管毛細血管への C4d 沈着などがある場合は拒絶反応の合併を疑う¹⁾。他方、BKVN では、C4d が尿細管基底膜に沈着する場合があるとの報告があり⁸⁾、拒絶の合併とは区別すべき所見である。

BKVNの組織学的重症度に関しては、Banff会議のWorking Groupから提唱されている分類がある⁹⁾。この分類では、尿細管上皮傷害の程度でstage AとBを分け、間質線維化(尿細管萎縮を伴うことが多い)の進行した(Banff 2007年分類でのci3(ct3))ものをstage Cとしている。さらに組織中のウイルス感染細胞(SV-40陽性細胞)を定量的に評価することを提唱している(Polyoma viral load (pvl) scores)⁹⁾。

本症例は、尿細管上皮細胞の融解、基底膜の露出を認めることからstage B、SV-40陽性ウイルス感染細胞を認める尿細管が全体の10%以上であることからpvl score 3と診断した。補助診断として施行された尿中BKウイルスコピー数定量は、 9.62×10^7 copies/mLと有意な上昇を認めた。

ボウマン嚢上皮にSV-40陽性細胞が陽性となるBKVNについては、Nickleitらの総説¹⁰⁾に記載がある。また、Celikらが83名のBKVNの腎生検組織124検体について検討した報告¹¹⁾によると、15検体で、免疫染色やin situ hybridizationによるボウマン嚢上皮でのBKウイルス感染が確認された。他に、半月体形成を全体の12%、メサンギウム増殖性変化を23%、microaneurysm様変化を28%、慢性の移植糸球体症(Banff 1997年分類でのcg病変)を64%に認めた。これらの糸球体病変の差異と尿所見との間に有意な関連は認めなかった¹¹⁾。他方、半月体形成を伴うBKVNの症例報告¹²⁾では、増殖するボウマン嚢上皮にSV-40が陽性であったが、メサンギウム増殖性病変や管内増殖性病変は認めなかった。蛍光抗体法では、ボウマン嚢上皮へのIgG、C3、C4d沈着が確認された¹²⁾。半月体は、一般にボウマン嚢の内面を覆う壁側上皮細胞が2層以上となり、ボウマン腔を占拠するものと定義され、本例で認めた糸球体病変も半月体と定義することができる。ただし、半月体形成を認めた場合、その病変をきたす疾患として広く受け入れられているのは、糸球体基底膜や係蹄に破壊性の炎症性変化が生じる壊死性半月体形成性糸球体腎炎(necrotizing crescentic glomerulonephritis)である。これは臨床像として血清Crの上昇とともに、尿潜血、尿蛋白を伴うことがほとんどであるが、BKウイルスに関連した半月体形成では、基底膜や係蹄の破壊は伴わず、尿所見の変化も乏しい¹¹⁾¹²⁾。自験例においても、壊死性変化のない半月体形成が特徴で、血清Crの上昇は認めしたが、尿所見の変化は乏しかった。他方、まれだがサイトメガロウイルス感

染でも半月体を形成する糸球体病変を認めることがある¹³⁾¹⁴⁾。これらの病変では、糸球体内皮細胞や足細胞にサイトメガロウイルス感染が認められ、係蹄内のcrystal形成を認めた例もある。これに対し、BKウイルスはボウマン嚢上皮細胞には感染するが、糸球体内皮細胞や足細胞への感染はないとされている。BKVNにおけるボウマン嚢上皮感染や半月体形成の臨床的意義は不明だが、組織中のウイルス感染細胞数が多い例にボウマン嚢上皮感染や半月体形成が認められる傾向はある¹¹⁾。自験例での検討も合わせ、半月体形成を伴うBKVNは、BKウイルス量が多く、尿細管炎が強い重症例と判断することが可能と考えられた。

結 論

糸球体のボウマン嚢上皮にSV-40陽性細胞を認めるBKVNは報告が少なく、その臨床的意義は不明である。近年増加傾向にあるBKVNに関しては、尿細管上皮傷害のstage、間質の線維化(ci)や組織学的ウイルス量(pvl)のみならず、グラフト内におけるウイルス感染細胞の局在や分布などを詳細に評価し、治療反応性や移植腎機能予後との関連を検討することが必要である。

本論文に関し、開示すべき利益相反はありません。

文 献

- 1) Hirsch HH, Brennan DC, Drachenberg CB et al: Polyomavirus-associated nephropathy in renal transplantation: interdisciplinary analyses and recommendations. *Transplantation* **79**: 1277-1286, 2005
- 2) Randhawa PS, Finkelstein S, Scantlebury V et al: Human polyoma virus-associated interstitial nephritis in the allograft kidney. *Transplantation* **67**: 103-109, 1999
- 3) Howell DN, Smith SR, Butterly DW et al: Diagnosis and management of BK polyomavirus interstitial nephritis in renal transplant recipients. *Transplantation* **68**: 1279-1288, 1999
- 4) Ramos E, Drachenberg CB, Papadimitriou JC et al: Clinical course of polyoma virus nephropathy in 67 renal transplant patients. *J Am Soc Nephrol* **13**: 2145-2151, 2002
- 5) Wadei HM, Rule AD, Lewin M et al: Kidney transplant function and histological clearance of virus following diagnosis of polyomavirus-associated nephropathy (PVAN). *Am J Transplant* **6**: 1025-1032, 2006
- 6) Hirsch HH, Randhawa P, Practice AIDCo: BK virus in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* **9** (Suppl 4): 136-146, 2009
- 7) Gralla J, Huskey J, Wiseman AC: Trends in immune function assay (ImmuKnow; CylexTM) results in the first year post-transplant and relationship to

- BK virus infection. *Nephrol Dial Transplant* **27**: 2565–2570, 2012
- 8) **Batal I, Zainah H, Stockhausen S et al**: The significance of renal C4d staining in patients with BK viremia, viremia, and nephropathy. *Mod Pathol* **22**: 1468–1476, 2009
 - 9) **Sar A, Worawichawong S, Benediktsson H et al**: Interobserver agreement for Polyomavirus nephropathy grading in renal allografts using the working proposal from the 10th Banff Conference on Allograft Pathology. *Hum Pathol* **42**: 2018–2024, 2011
 - 10) **Nickeleit V, Hirsch HH, Binet IF et al**: Polyomavirus infection of renal allograft recipients: from latent infection to manifest disease. *J Am Soc Nephrol* **10**: 1080–1089, 1999
 - 11) **Celik B, Randhawa PS**: Glomerular changes in BK virus nephropathy. *Hum Pathol* **35**: 367–370, 2004
 - 12) **Nair R, Katz DA, Thomas CP**: Diffuse glomerular crescents and peritubular immune deposits in a transplant kidney. *Am J Kidney Dis* **48**: 174–178, 2006
 - 13) **Detwiler RK, Singh HK, Bolin P et al**: Cytomegalovirus induced necrotizing and crescentic glomerulonephritis in a renal transplant patient. *Am J Kidney Dis* **32**: 820–824, 1998
 - 14) **Luo X, Rajagopal A, Ison M et al**: Two rare forms of renal allograft glomerulopathy during cytomegalovirus infection and treatment. *Am J Kidney Dis* **51**: 1047–1051, 2008
-