

**FIG E5.** TREC and KREC quantification classifies patients with SCID, AT, NBS, or ataxia-telangiectasia-like disease (ATLD) into 4 groups. **A**, Patients with B<sup>+</sup>SCID (n = 20) were classified as group C, and patients with B<sup>-</sup>SCID (n = 8) were classified as group D; these patients were included in the previous studies.<sup>5,6</sup> **B**, Although most patients with AT (n = 23) and patients with NBS (n = 4) were classified as group D, TRECs were detected in peripheral blood samples (n = 4 in patients with AT and n = 2 in patients with NBS) and neonatal Guthrie cards (n = 3) of some patients with AT, who were classified as group B. Patients with ATLD with *MRE11A* mutations were classified as group A.

## II. ウイルス感染症

### 4. 出血性膀胱炎

## 5) 多項目ウイルスモニタリングからの情報

### 診療のコツ

出血性膀胱炎 (hemorrhagic cystitis : HC) の診断と治療に当たり、その迅速性・感度・定量性から、ウイルス PCR は重要な役割を果たす。特に体系的かつ定量的なアプローチが肝要である<sup>1)</sup>。

ウイルスとしては、健常人においても尿細管上皮に潜伏感染している BK ウイルス (BKV) が検出されることが最も多いが、非 HC でも BKV が検出されることが多い。したがって、HC が BKV によるか否かの判断には、他の感染症の否定や、量的な評価などが求められる。一方、アデノウイルス (AdV : adenovirus) による膀胱炎は、ウイルスが陽性であることが重要であるが、量的なデータは経過のフォローアップに有用である。

HC の尿ウイルス定量測定についてのまとまったデータは、Leung らによる報告 (2001 年) が最も早いものであり<sup>2)</sup>、その中で既に、BKV は移植後に高頻度に尿中に検出されること、BKV による HC ではコピー数が、非 HC における BKV コピー数や、AdV HC におけるウイルスコピー数に比べて 4～5 オーダー高いことを示している。

BKV HC については、前処置 (骨髄破壊的前処置)、GVHD、移植前の尿ウイルス検出、血中 BKV の検出などに関係する、との報告もある。

BKV、AdV 以外では、HHV-6 (human herpesvirus-6 : ヒトヘルペスウイルス 6 型) や JCV (JC ウイルス) も関与しているのではと推測されているが、因果関係の証明は困難である。さらに、CMV (cytomegalovirus : サイトメガロウイルス) などのヘルペス属も検出されることがあるため、可能性のあるウイルスにつき多項目測定を行わない限り、どのウイルスがどれくらいの量で存在すると HC に至るのか、あるいは腎障害に至るのか、などの問いかけには答えられない。

筆者らは、以下の 11 種類の DNA ウイルス (HSV-1, HSV-2, VZV, EBV, CMV, HHV-6, HHV-7, HHV-8, BKV, JCV, ParvovirusB19) を高感度・迅速・安価に測定する Multiplex PCR 系を立ち上げ、陽性検体では定量測定も実施し、AdV は別途定量検査を行った<sup>3)</sup>。その

結果、造血細胞移植後膀胱炎症状を呈した患者 77 人 125 検体において、73 人 96 検体で何らかのウイルスが陽性になることが明らかになった。最も多く検出されたウイルスは BKV (65 検体)、次いで JCV (32 検体) であり、次いで AdV が 23 検体であった。その他、EBV (7)、CMV (15)、HHV-6 (15) も検出されるが、単独陽性群はそれぞれ 3、3、6 であり、EBV (Epstein-Barr virus: エプスタイン・バーウイルス) に関してはコピー数も低く、病態とは無関係と考えられる。JCV が陽性となった検体では 25/32 で BKV が陽性、1 例で AdV が陽性であり、それ以外の 6 症例でのコピー数は  $10^5$  以下であった。ウイルスが単独で陽性になるものは BKV が 31/54 検体と最も多く、次いで AdV (7 検体) であった。また、1/3 の検体では複数以上のウイルスが検出された (図 1, 2)。

ウイルス量からもいくつかの情報が得られた (図 2)。まず BKV のウイルスコピー数は、AdV に比して 2 オーダーは高く、また  $10^7 \sim 10^9$  以上のものでは明らかに出血性膀胱炎を呈している

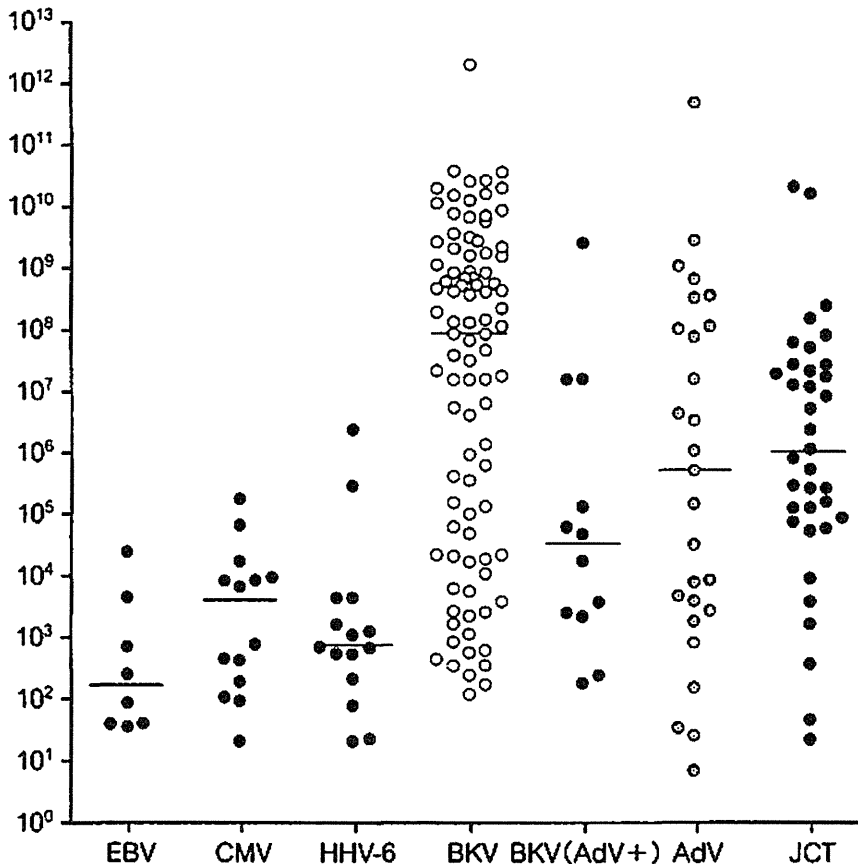


図 1 造血細胞移植後出血性膀胱炎において検出されたウイルスとそのコピー数 (77 人 125 検体での検討)

尿検体 mL 当たりの各ウイルスのコピー数を、リアルタイム PCR にて算定してプロットした。横線は中央値を表している。AdV 陽性検体で BKV が検出される場合の多くでは BKV のコピー数が  $10^7$  以下 (中央値:  $10^4 \sim 10^5$ ) であり、主体は AdV であろうと推測される。

(自験例)

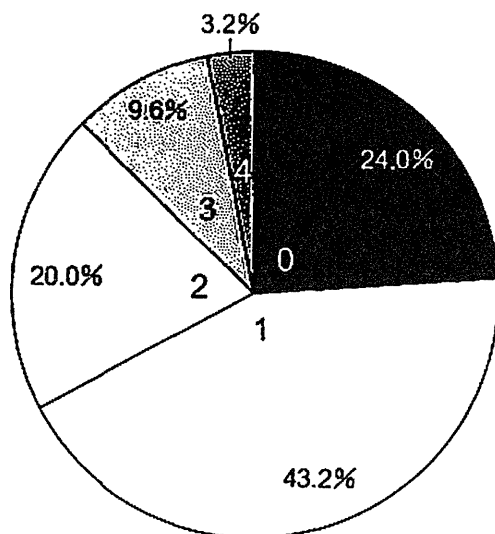


図2 造血細胞移植後出血性膀胱炎にて検出されたウイルス数(125検体の集計)

造血細胞移植後の出血性膀胱炎では3/4以上でウイルスが検出され、また2種類以上のウイルスが検出される例が30%以上であった。3~4種類が同定される症例も散見される。

(自験例)

という点である。血液検体にてBKVが検出されるものでは、尿中のBKV量の中央値が $10^3$ であり、BKV膀胱炎の診断の一助になる可能性がある。AdV出血性膀胱炎においてもBKVが検出される場合があるが、図1で明らかなように、コピー数の中央値は $10^4 \sim 10^5$ であり、AdV膀胱炎に随伴しての上皮障害で検出されたものと考えられる。一方、コピー数が $10^3$ 以上のものでは、どちらが主体か慎重に判断する必要がある。

(森尾 友宏)

## ▷ 文献

- 1) Gorczynska E, Turkiewicz D, Rybka K, et al : Incidence, clinical outcome, and management of virus-induced hemorrhagic cystitis in children and adolescents after allogeneic hematopoietic cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 11 : 797-804, 2005.
- 2) Leung AYH, Suen CKM, Lie AKW, et al : Quantification of polyoma BK viruria in hemorrhagic cystitis complicating bone marrow transplantation. Blood 98 : 1971-1978, 2001.
- 3) Morio T : Strategy to combat opportunistic infections after umbilical cord blood transplantation (UCBT)- monitoring of multiple pathogens with a novel multiplex PCR system and infusion of Ex-vivo Expanded CD4 T-Cells (CD4-DLI). Biol Blood Marrow Transplant 13 : 1400-1401, 2007.

