

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業  
(免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業 移植医療研究分野)

分担研究報告書

小児腎移植患者の移植後ウイルス感染プロファイル：  
高感度多項目迅速微生物検査法を用いた検討

|       |       |                 |     |
|-------|-------|-----------------|-----|
| 研究分担者 | 服部 元史 | 東京女子医科大学 腎臓小児科  | 教授  |
| 研究協力者 | 多田 憲正 | 東京女子医科大学 腎臓小児科  | 助教  |
| 研究協力者 | 清水 則夫 | 東京医科歯科大学難治疾患研究所 | 准教授 |

**研究要旨**

腎移植後日和見ウイルス感染症は、腎移植患者の生命予後のみならず移植腎機能予後を左右する重大な合併症である。とくに小児腎移植患者は移植後日和見ウイルス感染症を合併するリスクが高いため、有用なモニタリング方法の確立が望まれてきた。そこで、12種類のウイルス(HSV1/2、VZV、EBV、CMV、HHV6/7/8、ADV、BKV、JCV、parvovirus B19)を同時に測定する高感度多項目迅速微生物検査法を用いて小児腎移植患者の腎移植後感染プロファイルを検討した。対象は、2014年4月から2015年1月までの期間中に自施設で腎移植を行った9名の小児患者で、これら患者の血液と尿検体における腎移植後の経時的なウイルスプロファイルを検討した。その結果、血液では、5名でHHV7を、4名でCMVを、3名でHHV6を、そして2名でBKVを検出し、6名では同時期に複数のウイルスが検出された。また、尿では、7名でBKVを、6名でJCVを、3名でCMVを検出し、5名では同時期に複数のウイルスが検出された。また、従来CMVアンチゲネミア法よりも早期にCMV感染症を診断することが可能であった。さらに、BKV感染症のスクリーニングとして使用される尿中封入体細胞よりも鋭敏にBKV感染を把握することが可能であった。12種類のウイルスを同時に測定する高感度多項目迅速微生物検査法は、小児腎移植患者のウイルス感染プロファイルを検討するうえで有用な方法と考えられた。

キーワード：小児 / 腎移植 / 日和見ウイルス感染症 / 高感度多項目迅速微生物検査法

**A . 研究目的**

腎移植後日和見ウイルス感染症は、患者の生命予後のみならず移植腎機能予後を左右する重大な合併症である。とくに小児腎移植患者は移植後日和見ウイルス感染症を合併するリスクが高いため、有用なモニタリング方法の確立とその臨床応用が望まれてきた。

ウイルス感染症の診断は、サイトメガロウイルス(CMV)アンチゲネミア法や Epstein-Barr ウイルス(EBV)など個々のウイルスに対する PCR 法で検査されているが、複数のウイルス

を同時に検査することは困難であった。

高感度多項目迅速微生物検査法(以下多項目 PCR 法)は少量の検体で一度に12種類のウイルスを高感度かつ定量的に評価することができる測定系で、造血幹細胞移植では既に臨床的に検討され、その有用性が示されている。

今回、上記の多項目 PCR 法を用いて、小児腎移植患者の腎移植後感染プロファイルを検討した。

## B . 研究方法

自施設で腎移植を行った 9 名の小児患者を対象として、これら患者の血液と尿検体における腎移植後の経時的なウイルスプロファイルを検討した。

検討したウイルスは、単純ヘルペスウイルス 1/2 型(HSV1/2)、水痘・帯状疱疹ウイルス(VZV)、EBV、CMV、ヒトヘルペスウイルス 6/7/8 型(HHV6/7/8)、アデノウイルス(ADV)、ポリオマウイルス(BKV、JCV)、パルボウイルス B19(parvovirus B19)で、これら 12 種類のウイルスについて多項目 PCR 法を用いて同時に測定した。なお、本検査は東京医科歯科大学にて実施された。

基本的な免疫抑制プロトコールは、シクロスポリン(CYA)またはタクロリムス(FK) + ミコフェノール酸モフェチル(MMF) + ステロイド + バシリキシマブの 4 剤併用療法で、術後 4 ~ 6 か月の時点における CYA と F K の目標トラフ濃度は、それぞれ 100 ~ 120 ng/ml、6 ~ 8 ng/ml とした。なお、ABO 血液型不適合腎移植では、術前 3 週前にリツキシマブを単回投与し、血液型抗体の除去を目的として血漿交換療法を術前に 1 ~ 4 回実施した。

(倫理面の配慮)

本研究は「ヘルシンキ宣言」および「疫学研究に関する倫理指針」に従って実施した。

## C . 研究結果

### 1. 血中ウイルスの検出

小児腎移植患者 9 名のうち、5 名で HHV7 を、4 名で CMV を、3 名で HHV6 を、そして 2 名で BKV を検出した。6 名では、同時期に複数のウイルスが検出された。

### 2. 尿中ウイルスの検出

尿では、7 名で BKV を、6 名で JCV を、3 名で CMV を検出した。5 名では、同時期に複数のウイルスが検出された。

### 3. CMV アンチゲネミア法との比較

血中 CMV を検出した 4 名のうち 1 名は CMV アンチゲネミア法では検出されなかった。また、別の 1 名は CMV アンチゲネミア法よりも早期に CMV ウイルス血症が検出された。

### 4. BKV 血症と尿中封入体細胞との関係

2014 年 4 月から 2015 年 1 月までの期間中に 4 名で尿中封入体細胞が認められたが、BKV 血症を認めたのは 2 名で、そのうち 1 名では BKV 腎症が疑われた。

## D . 考察

小児腎移植患者では、CMV 感染症、EBV 関連移植後リンパ増殖性疾患(PTLD)、水痘、ADV による出血性膀胱炎、BKV 腎症などの腎移植後日和見ウイルス感染症が大きな問題となる。

CMV 感染症に関しては、CMV アンチゲネミア法を用いたモニタリングにより、preemptive な抗ウイルス薬の投与や免疫抑制薬の減量などにより、以前と比べて重症例は減少している。しかし、CMV 感染に伴う拒絶反応の合併など、CMV アンチゲネミア法よりも鋭敏な CMV 感染モニタリング方法を必要とする症例が少なからず存在する。EBV の場合には、ウイルス量のモニタリングのみでは限界があることが知られており、また有効な抗ウイルス薬がないことが問題である。BKV に関しては、BKV 腎症を合併した場合に移植腎機能予後は明らかに不良(約 50%の症例が 5 年以内に移植腎を喪失する)なことが知られている。

このように、腎移植後日和見ウイルス感染症は、患者の生命予後のみならず移植腎機能予後を左右する重大な合併症である。小児の場合には、CMV、EBV、BKV も含め各種ウイルスがドナー陽性(D+)/レシピエント陰性(R-)の組み合わせが多いため、小児腎移植患者は移植後日和見ウイルス感染症を合併するリスクが高い。そのため、腎移植後ウイルス感染症に対する有用なモニタリング方法の確立とその臨床応用が望まれていた。

今回、12 種類のウイルス(HSV1/2、VZV、EBV、CMV、HHV6/7/8、ADV、BKV、JCV、parvovirus B19)を同時に測定する高感度多項目迅速微生物検査法(多項目 PCR 法)を用いて小児腎移植患者の腎移植後感染プロファイルを検討した。

本法は 1 回の検査での必要血液量が 0.5mL と患者の負担が少ないことが小児にとって有用と考えられた。また、従来の CMV アンチゲネミア法よりも早期に CMV 感染症を診断する

ことが可能であった。さらに、BKV 感染症のスクリーニングとして使用される尿中封入体細胞よりも鋭敏に BKV 感染を把握することが可能であった。

これまで腎移植患者において 4 種類以上のウイルスを同時にスクリーニングした報告はない。今回の検討では、半数以上の症例で、血中・尿中ともに、同時期に複数のウイルスが検出された。現時点での検討症例数は 9 例と少ないため、今後さらに症例を重ね、腎移植後ウイルス感染プロファイルを検討する意義は高いものと思われる。

## E . 結論

小児腎移植患者の移植後日和見ウイルス感染症は、患者の生命予後のみならず移植腎機能予後を左右する重大な合併症であり、有用なモニタリング方法の確立が望まれてきた。今回、12 種類のウイルスを同時に測定する高感度多項目迅速微生物検査法を用いて小児腎移植患者の腎移植後感染プロファイルを検討したが、本法は、小児腎移植患者のウイルス感染プロファイルを検討するうえで有用な方法と考えられた。

## G . 研究発表

### 1. 論文発表

1. **Hattori M**, Sako M, Kaneko T, Ashida A, Matsunaga A, Igarashi T, Itami N, Ohta T, Gotoh Y, Satomura K, Honda M, Igarashi T. End-stage renal disease in Japanese children: a nationwide survey during 2006-2011. *Clinical and Experimental Nephrology*. 2015. [Epub ahead of print]
2. Hisano M, Ashida A, Nakano E, Suehiro M, Yoshida Y, Matsumoto M, Miyata T, Fujimura Y, **Hattori M**. Autoimmune-type HUS treated with eculizumab as first-line therapy. *Pediatric International*. (in press)
3. Muso E, Mune M, Hirano T, **Hattori M**, Kimura K, Watanabe T, Yokoyama H, Sato H, Uchida S, Wada T, Shoji T, Yuzawa Y, Takemura T, Sugiyama S, Nishizawa Y, Ogahara S, Yorioka N, Sakai S, Ogura Y, Yukawa S, Inno Y, Imai E, Matsuno S, Saito T. Immediate therapeutic efficacy of low-density lipoprotein apheresis for drug-resistant nephrotic syndrome: evidence from the short-term results from the POLARIS Study. *Clinical and Experimental Nephrology*. 2014. [Epub ahead of print]
4. Uemura O, **Hattori M**, Hataya H, Ito S, Ito N, Akizawa T. Pharmacokinetics of darbepoetin alfa after single, intravenous or subcutaneous administration in Japanese pediatric patients with chronic kidney disease. *Clinical and Experimental Nephrology*. **18**:932-8, 2014.
5. Yamagata K, Yagisawa T, Nakayama M, Imai E, **Hattori M**, Iseki K, Takashi A. Prevalence and incidence of chronic kidney disease stage G5 in Japan. *Clinical and Experimental Nephrology*. 2014. [Epub ahead of print]
6. Miyazaki Y, Kawamura T, Joh K, Okonogi H, Koike K, Utsunomiya Y, Ogura M, Matsushima M, Yoshimura M, Horikoshi S, Suzuki Y, Furusu A, Yasuda T, Shirai S, Shibata T, Endoh M, **Hattori M**, Akioka Y, Katafuti R, Hashiguchi A, Kimura K, Matsuo S, Tomino Y. Overestimation of the risk of progression to end-stage renal disease in the poor prognosis' group according to the 2002 Japanese histological classification for immunoglobulin A nephropathy. *Clinical and Experimental Nephrology*. **18**:475-80, 2014.
7. Harita Y, Ishizuka K, Tanego A, Sugawara N, Chikamoto H, Akioka Y, Tsurumi H, Miura K, Gotoh Y, Tsujita M, Yamamoto T, Horiike K, Takeda A, Oka A, Igarashi T, **Hattori M**. Decreased glomerular filtration as the primary factor of elevated circulating suPAR levels in focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatric Nephrology*. **29**:1553-60, 2014.
8. Tsurumi H, Harita Y, Kurihara H, Kosako H, Hayashi K, Matsunaga A, Kajihyo Y, Kanda S, Miura K, Sekine T, Oka A, Ishiduka K, Horita S, **Hattori M**, Hattori S, Igarashi T : Epithelial protein lost in neoplasm modulates

- platelet-derived growth factor-mediated adhesion and motility of mesangial cells. *Kidney International*. **86**:548-57, 2014.
9. **Hattori M**, Uemura O, Hataya H, Ito S, Ohta T, Fujinaga S, Gotoh Y, Kise T, Hisano M, Matsunaga A, Ito N, Akizawa T. Efficacy and safety of darbepoetin alfa for anemia in children with chronic kidney disease: a multicenter prospective study in Japan. *Clinical and Experimental Nephrology*. **18**:634-41, 2014.
  10. Hamatani R, Otsu M, Chikamoto H, Akioka Y, **Hattori M**. Plasma homocysteine and folate levels and dietary folate intake in adolescents and young adults who underwent kidney transplantation during childhood. *Clinical and Experimental Nephrology*. **18**:151-6, 2014.
  11. Fujii H, Chikamoto H, Akioka Y, **Hattori M**. Final adult height in kidney recipients who underwent highly successful transplantation as children: a single-center experience. *Clinical and Experimental Nephrology*. **18**:515-20, 2014.
  12. Isojima T, Harita Y, Furuyama M, Sugawara N, Ishizuka K, Horita S, Kajiho Y, Miura K, Igarashi T, **Hattori M**, Kitanaka S. LMX1B mutation with residual transcriptional activity as a cause of isolated glomerulopathy. *Nephrology Dialysis Transplantation*. **29**:81-8, 2014.
  13. Sawai T, Nangaku M, Ashida A, Fujimaru R, Hataya H, Hidaka Y, Kaname S, Okada H, Sato W, Yasuda T, Yoshida Y, Fujimura Y, **Hattori M**, Kagami S. Diagnostic criteria for atypical hemolytic uremic syndrome proposed by the Joint Committee of the Japanese Society of Nephrology and the Japan Pediatric Society. *Pediatrics International*. **56**:1-5, 2014.
  14. Ishikura K, Uemura O, Hamasaki Y, Ito S, Wada N, **Hattori M**, Ohashi Y, Tanaka R, Nakanishi K, Kaneko T, Honda M and on behalf of the Pediatric CKD Study Group in Japan in conjunction with the Committee of Measures for Pediatric CKD of the Japanese Society of Pediatric Nephrology. Progression to end-stage kidney disease in Japanese children with chronic kidney disease: results of a nationwide prospective cohort study. *Nephrology Dialysis Transplantation*. **29**:878-84, 2014.
  15. 石塚喜世伸、浅野達雄、西山慶、宮井貴之、神田祥一郎、菅原典子、近本裕子、秋岡祐子、堀田茂、小池淳樹、本田一穂、**服部元史**：BK ウイルス腎症の診断と治療に苦慮した小児腎移植の1例。 *日本臨床腎移植学会雑誌* **2**:225-229, 2014.
  16. **服部元史**：HUS・aHUSの病態と臨床像。 *日本腎臓学会誌* **56**:1052-1057, 2014.
  17. **服部元史**：小児腎疾患と脂質異常。 *腎と透析* **77**:343-347, 2014.
  18. **服部元史**：腎臓移植。 *小児科* **55**:1269-1274, 2014.
  19. **服部元史**：わが国の小児腎移植の現況と治療管理上の要点。 *小児科診療* **77**:95-99, 2014.
  20. **服部元史**：小児腎移植の現況。 *移植* **49**:209-214, 2014.
  21. **服部元史**：小児巣状分節性糸球体硬化症。 *腎と透析* **76**:897-900, 2014.
  22. **服部元史**：腎疾患(特に微小変化型ネフロ一ゼ症候群)。 *思春期学* **32**:228-231, 2014.
  23. **服部元史**：巣状分節性糸球体硬化症の腎移植後再発。 *腎と透析* **76**:639-641, 2014.
  24. **服部元史**：腎小児末期腎不全患者の腎代替療法：選択と導入と透析。 *腎と透析* **76**:75-79, 2014.
  25. **服部元史**、相馬 泉：小児患者に対する急性血液浄化。 *救急・集中治療* **26**:432-442, 2014.
  26. **服部元史**：非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)。 *医学のあゆみ* **249**:859-863, 2014.
  27. **服部元史**：小児の維持血液透析導入。 *腎と透析* **76**:676-681, 2014.

28. **服部元史**、佐古まゆみ、金子徹治、松永明、芦田明、五十嵐徹、伊丹儀友、上田善彦、大田敏之、後藤芳充、里村憲一、平松美佐子、伊藤秀一、上村治、佐々木聡、波多江健、幡谷浩史、藤枝幹也、吉村仁志、秋岡祐子、石倉健司、濱崎祐子、大橋靖雄、本田雅敬：本邦小児末期腎不全患者の疫学調査報告：とくに透析療法に関して．**日本透析医学会雑誌** 47:167-174, 2014.
2. **著書**
    1. **服部元史**：急性腎障害、**NICU マニュアル**（新生児医療連絡会編）、p347-350、金原出版株式会社、2014年
    2. **服部元史**、芦田明：小児患者の腎性貧血治療ガイドラインの改訂に向けて、**透析医学**（平方秀樹監修、鶴屋和彦、満生浩司、升谷耕介、谷口正智編）、p406-409、医薬ジャーナル社、2014年
    3. **服部元史**：紫斑病性腎炎、小児、**腎疾患・透析最新の治療**（榎野博、秋澤忠雄、山縣邦弘編集）、p47-148、南江堂、2014年
    4. **服部元史**：小児患者に対する透析、**血液浄化療法ハンドブック[2014]**（透析療法合同専門委員会企画・編集）、p255-274、共同医書出版社、2014年
  3. **学会発表**
    1. **Hattori M**. Pediatric end-stage kidney disease (ESKD) patients in Japan. **The 14th Asian Pacific Congress of Nephrology, Symposium 9 Renal replacement therapy.** 2014.
    2. **服部元史**：小児末期腎不全診療の現況とこれから、**第48回広島血液浄化カンファレンス 特別講演**、2014
    3. **服部元史**：本邦における非典型溶血性尿毒症症候群の診断基準及びエクリズマブの適正使用について、**首都圏 Atypical HUS 講演会**、2014
    4. **服部元史**：小児腎臓病診療の進歩、**第80回東京女子医科大学学会総会シンポジウム**、2014
  5. **服部元史**：腎移植患児の Life Stage に応じた免疫抑制剤の選択、**小児腎移植 Meet the Expert（特別講演）**、2014
  6. **服部元史**：小児腎不全の治療、**平成26年度透析療法従事職員研修**、2014
  7. **服部元史**：TTP/HUS、**第57回日本腎臓学会総会 特別企画 よくわかるシリーズ 21**、2014
  8. **服部元史**：小児腎泌尿器疾患：移行（transition）の現状と課題、**第26回栃木腎フォーラム**、2014
  9. **服部元史**、芦田明：腎性貧血治療ガイドラインの改訂：小児、**第59回日本透析医学会学術集会・総会 学会・委員会企画 7**、2014
  10. **服部元史**、佐古まゆみ、本田雅敬：小児末期腎不全、**第59回日本透析医学会学術集会・総会 学会・委員会企画 5**、2014
  11. **服部元史**：難治性ネフローゼ症候群（とくにFSGS）に対するLDL吸着療法と血漿交換療法、**日本医工学治療学会第30回学術大会 シンポジウム 4 LDL アフェレシスの新たな作用機序と臨床応用**、2014
  12. **服部元史**：小児腎不全の現況、**第7回神戸腎疾患研究会 特別講演**、2014
  13. **服部元史**：腸管出血性大腸菌による溶血性尿毒症症候群の臨床—腎臓専門医の立場から、**第10回日本小児消化管感染症研究会 特別講演**、2014
- H. 知的財産権の出願・登録状況**
1. 特許取得  
特記事項なし
  2. 実用新案登録  
特記事項なし
  3. その他  
特記事項なし