

造血細胞移植 ガイドライン

ウイルス感染症の予防と治療
出血性膀胱炎

2018年8月

日本造血細胞移植学会

The Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT)

目 次

はじめに	1
I. 原因	1
II. リスク因子	1
III. 症状	2
IV. 診断	2
V. 治療方法	2
1. 保存的治療	2
2. 外科治療	3
3. 抗ウイルス治療	3
参考文献	4

はじめに

出血性膀胱炎 (hemorrhagic cystitis: HC) は、比較的頻度の高い同種造血幹細胞移植 (HSCT) 後合併症の1つである。HSCT患者にみられるHCは、その発症時期によって大きく2群に分けられる。前処置終了後48-72時間以内に発症するHCは抗腫瘍薬、特にシクロフォスファミドの副作用によるが、それ以降の遅発性(通常10日以降)にみられるHCは主にウイルス感染症による。わが国における同種HSCT後の遅発性HCの発症頻度は8.6%-24%と報告されている¹⁻⁶⁾。臍帯血移植に限定するとその頻度は増加する⁷⁾。

わが国では、HCの原因検索に必要なPCR法によるウイルス検査が薬事承認されていない。また、ウイルス性HCに対して有効と報告されている抗ウイルス薬はすべて未承認もしくは適応外である。従って、本ガイドラインでは、国際的に有用性・有効性が報告されている検査法や治療法についても参考として記載した。

I. 原因

遅発性HCの原因としては、アデノウイルス (AdV) とBKウイルス (BKV) が代表的で、両ウイルスとも初感染後に潜伏感染し、細胞性免疫の高度な抑制によって再活性化しHCを引き起こす。しかしながら、その検出頻度はわが国と欧米で大きく異なる。わが国の同種HSCTでは、HCの約半数(46.7-61.9%)がAdV11型に起因するのに対し¹⁻⁶⁾、欧米ではほとんどがBKVに起因するとされAdV-HCの頻度は5%未満である。その差異は日本人におけるAdV11既感染率の高さが原因と考えられ⁶⁾。また、Tomonariらは、成人の臍帯血移植77例を解析し、32例(41.8%)のHC発症例のうちAdVが検出されたのは2例(2.8%)のみであったことから、臍帯血移植後のHCにおいては他のウイルスの検索も重要であると指摘している⁷⁾。

原因検索においては、PCR法では無症状のHCST患者の尿からも多量なBKVが高頻度に検出されるため、その解釈に注意が必要である⁶⁾。

II. リスク因子

わが国におけるウイルス再活性化以外のHC発症のリスク因子としては、性別、高年齢、ブスルファン、T細胞除去、骨髄破壊的前処置、生着前症候群、グレードII以上の急性GVHD、慢性GVHD、サイトメガロウイルスの再活性化などが挙げられているが、相反する報告も散見され議論の余地がある^{1-6, 8, 9)}。

AdV11型の尿中再活性化は単独で強力な発症因子となる。そのため、移植前の血清AdV11型中和抗体の存在(AdV11型既感染)は、AdV-HCの発症を高率に予測する。われわれの前方視的検討では、移植前の血清検査でAdV11型中和抗体が陽性だった患者の64%にAdV-HCが発症した⁶⁾。

一方、BKVは成人患者のほとんどが既感染で、尿中再活性化だけではHCを引き起こさない。BKV-HCの発症には、尿中のウイルス量もしくは付加的なリスク因子の存在が関係すると考えられる^{6, 9)}。

Ⅲ. 症状

頻尿、残尿感、疼痛などの膀胱炎症状、背部痛、肉眼的血尿、発熱などが代表的であるが、軽症HCでは無症状のことも多い。中等症以上では膀胱内に生じた凝血塊によって水腎症や腎後性腎不全に移行する例も少なくない。

Ⅳ. 診断

HSCT後HCの診断は、膀胱炎症状の有無にかかわらず肉眼的血尿の出現によってなされることが多い。ウイルス性HCが疑われた場合には、その原因検索を行う。

AdV-HCの診断は、肉眼的血尿の存在と尿からのAdV検出によってなされる。AdV-HC患者の尿から検出されるAdVのほぼすべてが11型を中心とするB亜群(種)に属する。ウイルス分離・同定検査は、唯一薬事承認されている検査法で、AdVの血清型診断が可能であることから確定診断に適している。一方、AdVの分離・同定までに2-3週間を要することから治療介入の判断には不向きである。シェル・バイアル法によるAdV抗原検査は、血清型を同定できないが、検体提出後5日前後で結果が得られるため治療介入の判断には有用である。近年、検査会社による定量PCR法が、診断、治療効果判定、経過観察などに用いられるようになったが、未だ薬事承認されていない。AdVは尿で 10^2 コピー/mlから検出され陽性と判定されるが、少ないウイルス量は無症候の患者の尿からも検出されるため、結果の解釈には注意を要する。同種HSCT患者の前方視的な尿中ウイルスモニタリングによって、尿中AdV量が 10^5 コピー/ml以上になるとHCが発症すること、少なくとも約半数で1-2週間の 10^4 コピー/ml台の無症候性AdV尿症が先行することが明らかとなった⁶⁾。一方、血清AdV量の測定はAdV-HCの原因診断に不適である⁶⁾。迅速診断キットを用いたAdV抗原の検出が、簡便性から一部で臨床使用されているが、尿における診断精度は不明である。

BKV-HCの診断には、PCR法による尿中BKVの検出が必須であるが、HCの有無を問わずHSCT患者の約80%の尿からBKVが一時的あるいは持続的に検出されるため、その解釈には注意を要する。無症候例の尿からもピーク時には 10^8 コピー/ml前後の多量のBKVが検出されるが($<1.0 \times 10^2 - 4.7 \times 10^{10}$ コピー/ml、中央値 1.8×10^8 コピー/ml)、HC例(AdV検出例を除く)の発症時の尿中BKV量は有意に多い($4.3 \times 10^8 - 1.7 \times 10^{10}$ コピー/ml、 $p=0.027$ 、中央値 1.0×10^{10})⁶⁾。Haydenらは 10^9 コピー/ml以上の尿中BKV量の検出がHCの発症と相関すると報告している⁹⁾。AdV-HCと同様に、血清からのBKVの検出はHCの発症と関連しない^{6,9)}。

Ⅴ. 治療方法

1. 保存的治療

軽症HCの場合、輸液により尿量を確保するのみで対処可能である。一方、血塊が観察される場合には、尿路閉塞予防のために大量の補液を行い、十分量の尿量を確保し、尿道カテーテルの留置を行う。その場合、できる限り太いカテーテルを挿入し、カテーテルの閉塞を防ぐ。

貧血、血小板減少、凝固異常がある場合には、輸血等の支持療法を適切に行う。血小板数は高め(5万以上)に維持することが望ましい。

膀胱部の不快感・疼痛のコントロールのために、非ステロイド性抗炎症薬や鎮痛薬の積極的な使用が推奨される

また、高圧酸素療法の有効例が報告されている¹⁰⁻¹²⁾。

2. 外科治療

凝血塊の排出が認められた場合は早期に泌尿器科医にコンサルトすることが望ましい。膀胱洗浄や持続的膀胱灌流が必要となることもある。重症例では、腎盂ステントや腎瘻などの外科的治療が考慮される場合もある。

3. 抗ウイルス治療

(A) AdV-HC

Cidofovir (CDV) は、未承認薬であるが、DNA ウイルスに対する広範な抗ウイルス活性を有し、HSCT後のAdV-HCおよび播種性AdV感染症に対する良好な臨床効果が示されている¹³⁻¹⁶⁾。CDVの重要な副作用は腎障害で、使用時の際には生理食塩水の負荷とプロベネシドの併用を必要とする。5 mg/kgを週1回2週間投与した後に、維持療法として同量を2週間に1回投与する用法が標準的であるが、腎毒性軽減のために1 mg/kgを週3回投与する方法も報告されている^{13, 15)}。Nagafujiらは1 mg/kg週3回の投与によって、14例中12例(86%)で投与開始1か月後に尿ウイルス分離検査が陰性化し、10例(71%)で臨床的なHCの改善が認められたことを報告している。しかし、本用法による治療中にサイトメガロウイルス(CMV)あるいは単純ヘルペスウイルスの再活性化が出現しているため注意を要する¹⁵⁾。CDVの膀胱内注入が、ウイルスの消失と腎機能の改善を伴って、HCを短期間で著明に改善させたという報告が散見される^{17, 18)}。

Ribavirinやvidarabineによる治療の報告も散見するが、その有効性は確立されていない。

Ganciclovir (GCV) は、CMVに対する治療濃度域では抗AdV活性が弱いですが、腎で数十倍に濃縮されて未変化体のままほぼ100%尿中に排出されるため、尿中では比較的良好な抗AdV活性を発揮しうる¹⁹⁾。全身播種のないAdV-HC患者にGCV 5 mg/kgを1日2回経静脈的投与したところ、2週間以内に尿中AdV量が3 log以上減少し、HCの改善が得られた¹⁹⁾。同様の尿中AdV量の減少効果はvalganciclovir (ValGCV)の内服でも観察される²⁰⁾。本治療法は、HSCT患者において安全性と忍容性が比較的高いが、GCV/ValGCVの適応外使用にあたるため、今後臨床試験の中でその効果が検証されることが望まれる。

AdVは主に細胞性免疫で制御されるため、ドナーリンパ球輸注(DLI)は期待される治療法の1つである。Taniguchiらは、HLA半合致HSCT後に全身播種を伴ったAdV-HC患者7例を経験し、CDVあるいはドナーリンパ球輸注(DLI)のいずれか一方で治療した3例は死亡したが、両者を併用した4例は全例生存したことを報告している²¹⁾。DLIはGVHDを増悪させる可能性があるため、海外では播種性AdV感染症の治療および予防にAdV特異的細胞傷害性Tリンパ球(CTL)が積極的に行われている²²⁾。AdV-CTLは、体外増幅の過程で同種反応が減弱するため、GVHDは生じにくいとされる。国内でも臨床試験の準備が進められている。

(B) BKV HC

Polyomavirusに属するDNAウイルスであるBKVに対しては、AdVと同様に、CDVの静脈内投与や膀胱内投与が有効である^{18, 23)}。

GCVに尿中BKVの減量効果はない。

シプロフロキサシン(CPFX)が抗BKV活性を有することが示されており、500 mg 1日2回2か月間の内服によってBKV-HCの予防効果が得られたと報告されている²⁴⁾。本治療法は、CPFXの適用外使用にあたり、耐性菌の出現も問題となるため現時点では推奨されないが、安全性の高さからは今後臨床試験の中でその有用性が評価されることが望まれる。

漢方薬である猪苓湯(ちよれいとう)が、副作用なくBKV-HC患者の血尿の持続期間を短縮させたことが報告されている²⁵⁾。本剤は血尿に対する適応症が得られている。

参考文献

1. Miyamura K, Takeyama K, Kojima S, Minami S, Matsuyama K, Morishima Y, Kodera Y. Hemorrhagic cystitis associated with urinary excretion of adenovirus type 11 following allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1989;4:533-5.
2. Akiyama H, Kurosu T, Sakashita C, Inoue T, Mori Si, Ohashi K, Tanikawa S, Sakamaki H, Onozawa Y, Chen Q, Zheng H, Kitamura T. Adenovirus is a key pathogen in hemorrhagic cystitis associated with bone marrow transplantation. *Clin Infect Dis.* 2001;32:1325-30.
3. Asano Y, Kanda Y, Ogawa N, Sakata-Yanagimoto M, Nakagawa M, Kawazu M, Goyama S, Kandabashi K, Izutsu K, Imai Y, Hangaishi A, Kurokawa M, Tsujino S, Ogawa S, Aoki K, Chiba S, Motokura T, Hirai H. Male predominance among Japanese adult patients with late-onset hemorrhagic cystitis after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2003;32:1175-9.
4. Yamamoto R, Kusumi E, Kami M, Yuji K, Hamaki T, Saito A, Murasgihe N, Hori A, Kim SW, Makimoto A, Ueyama J, Tanosaki R, Miyakoshi S, Mori S, Morinaga S, Heike Y, Taniguchi S, Masuo S, Takaue Y, Mutou Y. Late hemorrhagic cystitis after reduced-intensity hematopoietic stem cell transplantation (RIST). *Bone Marrow Transplant.* 2003;32:1089-95.
5. Mori Y, Miyamoto T, Kato K, Kamezaki K, Kuriyama T, Oku S, Takenaka K, Iwasaki H, Harada N, Shiratsuchi M, Abe Y, Nagafuji K, Teshima T, Akashi K. Different risk factors related to adenovirus- or BK virus-associated hemorrhagic cystitis following allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012;18:458-65.
6. Nakazawa Y, Saito S, Yanagisawa R, Suzuki T, Ito T, Ishida F, Muramatsu H, Matsumoto K, Kato K, Ishida H, Umeda K, Adachi S, Nakahata T, Koike K. Recipient seropositivity for adenovirus type 11 (AdV11) is a highly predictive factor for the development of AdV11-induced hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2013;48:737-9.
7. Tomonari A, Takahashi S, Ooi J, Fukuno K, Takasugi K, Tsukada N, Konuma T, Ohno N, Uchimarui K, Iseki T, Tojo A, Asano S. Hemorrhagic cystitis in adults after unrelated cord blood transplantation: a single-institution experience in Japan. *Int J Hematol.* 2006 Oct;84:268-71.
8. Arai Y, Maeda T, Sugiura H, Matsui H, Jo T, Ueda T, Okada K, Kawata T, Onishi T, Mizutani C, Ueda Y. Risk factors for and prognosis of hemorrhagic cystitis after allogeneic stem cell transplantation: retrospective analysis in a single institution. *Hematology.* 2012 Jul;17(4):207-14.
9. Hayden RT, Gu Z, Liu W, Lovins R, Kasow K, Woodard P, Srivastava K, Leung W. Risk factors for hemorrhagic cystitis in pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2015;17:234-41.
10. Hattori K, Yabe M, Matsumoto M, Kudo Y, Yasuda Y, Inoue H, Minami S, Miyakita H, Kawamura N, Komori K, Yamamoto I, Yabe H. Successful hyperbaric oxygen treatment of life-threatening hemorrhagic cystitis after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2001;27:1315-7.
11. Hosokawa K, Yamazaki H, Nakamura T, Yoroidaka T, Imi T, Shima Y, Ohata K, Takamatsu H, Kotani T, Kondo Y, Takami A, Nakao S. Successful hyperbaric oxygen therapy for refractory BK virus-associated hemorrhagic cystitis after cord blood transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2014;16:843-6.
12. Urbaniak-Kujda D, Kapelko-Słowik K, Biernat M, Dybko J, Laszkowska M, Kuliczowski K. The use of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of hemorrhagic cystitis after allogeneic stem cell transplantation from an unrelated donor. *Int J Hematol.* 2015;102:364-7.
13. Hoffman JA, Shah AJ, Ross LA, Kapoor N. Adenoviral infections and a prospective trial of cidofovir

- in pediatric hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2001;7:388–94.
14. Ljungman P, Ribaud P, Eyrich M, Matthes–Martin S, Einsele H, Bleakley M, Machaczka M, Bierings M, Bosi A, Gratecos N, Cordonnier C; Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Cidofovir for adenovirus infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a survey by the Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2003;31:481–6.
 15. Nagafuji K, Aoki K, Henzan H, Kato K, Miyamoto T, Eto T, Nagatoshi Y, Ohba T, Obama K, Gondo H, Harada M. Cidofovir for treating adenoviral hemorrhagic cystitis in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant.* 2004;34:909–14.
 16. Yusuf U, Hale GA, Carr J, Gu Z, Benaim E, Woodard P, Kasow KA, Horwitz EM, Leung W, Srivastava DK, Handgretinger R, Hayden RT. Cidofovir for the treatment of adenoviral infection in pediatric hematopoietic stem cell transplant patients. *Transplantation.* 2006;81:1398–404.
 17. Fanourgiakis P, Georgala A, Vekemans M, Triffet A, De Bruyn JM, Duchateau V, Martiat P, De Clercq E, Snoeck R, Wollants E, Rector A, Van Ranst M, Aoun M. Intravesical instillation of cidofovir in the treatment of hemorrhagic cystitis caused by adenovirus type 11 in a bone marrow transplant recipient. *Clin Infect Dis.* 2005;40:199–201.
 18. Sakurada M, Kondo T, Umeda M, Kawabata H, Yamashita K, Takaori–Kondo A. Successful treatment with intravesical cidofovir for virus–associated hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A case report and a review of the literature. *J Infect Chemother.* 2016;22:495–500.
 19. Nakazawa Y, Suzuki T, Fukuyama T, Katsuyama Y, Tanaka M, Yanagisawa R, Sakashita K, Shiohara M, Koike K. Urinary excretion of ganciclovir contributes to improvement of adenovirus–associated hemorrhagic cystitis after allogeneic bone marrow transplantation. *Pediatr Transplant.* 2009;13:632–5.
 20. Yanagisawa T, Saito S, Katsuyama Y, Hirabayashi K, Shigemura T, Tanaka M, Sakashita K, Nakazawa Y. Successful induction of therapeutic urinary concentration by intravenous ganciclovir and oral valganciclovir with remission of adenoviral hemorrhagic cystitis after cord blood transplantation. *Pediatr Transplant.* 2018 in press.
 21. Taniguchi K, Yoshihara S, Tamaki H, Fujimoto T, Ikegame K, Kaida K, Nakata J, Inoue T, Kato R, Fujioka T, Okada M, Soma T, Ogawa H. Incidence and treatment strategy for disseminated adenovirus disease after haploidentical stem cell transplantation. *Ann Hematol.* 2012;91:1305–12.
 22. Lindemans CA, Leen AM, Boelens JJ. How I treat adenovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Blood.* 2010;116:5476–85.
 23. Philippe M, Ranchon F, Gilis L, Schwiertz V, Vantard N, Ader F, Labussiere–Wallet H, Thomas X, Nicolini FE, Wattel E, Ducastelle–Leprêtre S, Barraco F, Lebras L, Salles G, Michallet M, Rioufol C. Cidofovir in the Treatment of BK Virus–Associated Hemorrhagic Cystitis after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22:723–30.
 24. Miller AN, Glode A, Hogan KR, Schaub C, Kramer C, Stuart RK, Costa LJ. Efficacy and safety of ciprofloxacin for prophylaxis of polyomavirus BK virus–associated hemorrhagic cystitis in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011;17:1176–81.
 25. Kawashima N, Ito Y, Sekiya Y, Narita A, Okuno Y, Muramatsu H, Irie M, Hama A, Takahashi Y, Kojima S. Choreito formula for BK virus–associated hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21:319–25.

日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会 出血性膀胱炎部会

*, ** 中沢 洋三 (信州大学医学部小児医学教室)
** 田中 美幸 (信州大学医学部小児医学教室)
加藤 剛二 (名古屋第一赤十字病院小児医療センター血液腫瘍科)
土岐 典子 (がん・感染症センター都立駒込病院血液内科)

* 部会長・** 執筆者

編 集

平成 30 学会年度日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会

(任期：平成 30 年 2 月～)

* 宮本 敏浩 (九州大学大学院医学研究院・病態修復内科学)
池亀 和博 (兵庫医科大学病院血液内科)
上村 智彦 (原三信病院血液内科)
鬼塚 真仁 (東海大学医学部内科学系血液腫瘍内科)
加藤 光次 (九州大学病院血液・腫瘍・心血管内科)
小林 光 (長野赤十字病院血液内科)
笹原 洋二 (東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野)
澤 正史 (安城更生病院血液・腫瘍内科)
澤田 明久 (大阪母子医療センター血液・腫瘍科)
長谷川 大一郎 (兵庫県立こども病院血液腫瘍内科)
増子 正義 (新潟大学医歯学総合病院高密度無菌治療部)

* 委員長

日本造血細胞移植学会 ウイルス感染症の予防と治療 出血性膀胱炎

発行日 平成 30 年 8 月 10 日
発行者 日本造血細胞移植学会
