

## 症例報告

同種造血幹細胞移植後にアデノウイルス出血性膀胱炎による腎後性腎不全を発症し、  
外科治療により改善が得られた急性骨髄性白血病の一例阿南 朋恵, 木村 勇太, 田中 佑加\*, 富川 武樹,  
渡部 玲子, 得平 道英, 木崎 昌弘

埼玉医科大学総合医療センター 血液内科

急性骨髄性白血病 (acute myeloid leukemia: AML) に対する同種造血幹細胞移植後にアデノウイルス出血性膀胱炎 (hemorrhagic cystitis: HC) を発症し、外科治療により腎後性腎不全が改善した 55 歳男性の症例を報告する。症例は AML に対する同種造血幹細胞移植後に慢性移植片対宿主病 (graft versus host disease: GVHD) を発症し、プレドニゾロン (PSL) 投与中であった。移植後 117 日に肉眼的血尿と凝血塊による膀胱タンポナーデ、腎後性腎不全を認め、定量 polymerase chain reaction 法による尿検査でアデノウイルス HC と診断した。保存的治療では改善せず、両側尿管皮膚ろう造設術により腎後性腎不全が改善し、その後 PSL 減量によりアデノウイルス HC は軽快した。アデノウイルス HC に対して速やかに外科治療が介入することで、AML の移植後患者においても HC の重症化を回避し長期生存に繋がる可能性が示唆された。

*J Saitama Medical University 2021; 48(1): 29-33*

(Received December 7, 2020/Accepted March 25, 2021)

**Keywords:** adenovirus hemorrhagic cystitis, acute myeloid leukemia, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, graft versus host disease, cutaneous ureterostomy

## 緒言

ウイルス性出血性膀胱炎 (hemorrhagic cystitis: HC) は同種造血幹細胞移植後にしばしば認められ、時に治癒の難しい合併症の一つである<sup>1)</sup>。原因としてはアデノウイルスと BK ウイルスが代表的で、両ウイルスとも初感染後に潜伏感染し、移植後の細胞性免疫の高度な抑制によって再活性化し HC の原因となる<sup>2,3)</sup>。保存的治療で軽快しない症例では外科治療が考慮されるが<sup>4)</sup>、外科治療の介入は移植後の免疫抑制の状態や全身状態不良の症例では適応が難しく、これまで少数の報告を認めるのみであった<sup>5-7)</sup>。今回、急性骨髄性白血病 (acute myeloid leukemia: AML) に対する同種造血幹細胞移植後に保存的治療に抵抗性のアデノウイルス HC を発症したが、外科治療により凝血塊による膀胱タンポナーデと腎後性腎不全が改善し、長期生存を得た症例を経験したので報告する。

## 症例

患者：56 歳 男性。

主訴：肉眼的血尿。

現病歴：症例は 200X - 3 年 9 月に *RUNX1-RUNX1T1* 変異をもつ AML と診断された。イダルビシン、シタラビンによる寛解導入療法で完全寛解となり、大量シタラビンによる地固め療法を行い経過観察していたが、200X - 1 年 1 月に再発した。再度、イダルビシン、シタラビンによる寛解導入療法を施行し完全寛解に到ったため、200X - 1 年 4 月に HLA 一致血縁ドナーから同種造血幹細胞移植を施行した。前処置はブスルファン、シクロフォスファミドの骨髄破壊の前処置を選択し、移植片対宿主病 (graft versus host disease: GVHD) 予防として短期メトトレキセート投与および cyclosporin (CyA) を用いた。移植後の生着および造血回復は良好で、急性 GVHD の発症は認めなかった。移植後 90 日に慢性 GVHD による肝機能障害と全身の皮疹を認めたため、CyA を中止しプレドニゾロン (PSL) 35 mg/day

\* 著者連絡先：埼玉医科大学総合医療センター 血液内科 〒350-8550 埼玉県川越市鴨田 1981 Tel：049-228-3471 Fax：049-228-3471  
〔令和 2 年 12 月 7 日受付／令和 3 年 3 月 25 日受理〕

○著者全員は本論文の研究内容について他者との利害関係は有しません。

に変更した。PSL 投与後、肝機能障害と皮疹は改善傾向を認めたものの 200X-1 年 8 月（移植後 117 日）に肉眼的血尿と下腹部痛が出現し、精査のために入院となった。

現症：意識清明，体温 37.4℃，血圧 114/80 mmHg，脈拍 90/分，口腔内に粘膜障害があり，全身に褐色調の皮疹と皮膚硬化を認めた。下腹部に圧痛を認め，両側下腿に浮腫を認めた。

検査所見：Table 1 に示す。肉眼的血尿と腎機能障害（Cr 1.87 mg/dL）を認めた。定量 PCR 法による尿検査でアデノウイルス DNA 定量は測定上限値  $5.0 \times 10^7$  copies/mL 以上を示した。CT 検査では両側水腎症と尿管の膀胱近傍までの拡張，膀胱壁の肥厚，膀胱内の血塊を認めた。

臨床経過：肉眼的血尿，尿中アデノウイルス量高値を認め，アデノウイルス HC と診断した。CT による画像所見では，膀胱内に凝血塊，さらには水腎症を認め，膀胱タンポナーデと判断し，尿道カテーテル留置し大量輸液を施行

し，さらに膀胱洗浄をおこなったが，症状や腎機能の改善は認められなかった。慢性 GVHD の再燃が認められなかったことから PSL を漸減したところ肉眼的血尿と，膀胱内の凝血塊，腎機能の改善を認めたため外来管理とした。しかし 200X-1 年 11 月（移植後 207 日）から再度腎障害（Cr 2.82 mg/dL）が進行し，同時に肉眼的血尿や疼痛を認めるようになった。200X-1 年 12 月（移植後 230 日）アデノウイルス出血性膀胱炎の再燃と診断し，再度尿道カテーテルの留置，大量の輸液，持続的膀胱灌流を行ったが，血尿や腎機能の改善は認められなかった。その後も肉眼的血尿や疼痛は持続し，膀胱タンポナーデによる水腎症，腎後性腎不全が進行したため，外科治療の適応と判断し，200X 年 1 月（移植後 257 日）に両側尿管皮膚ろう造設術を施行した。手術後の経過は良好であり，腎障害（Cr 1.35 mg/dL）の改善を認めた。慢性 GVHD による肝機能障害や全身の皮疹の改善を認め，さらに PSL を漸減行った所，約 2ヶ月の経過

Table 1 Laboratory data on admission

<Urinalysis>	<Biochemistry>	<Coagulation>
Gross hematuria	TP 6.7 g/dl	APTT 27.5 sec
Occult blood +3 over	Alb 3.6 g/dl	PT-INR 1.0
Protein +2	AST 39 U/l	Fib 615 mg/ml
Adenovirus DNA	ALT 93 U/l	FDP 7.48 $\mu$ g/ml
$5.0 \times 10^7$ copies/ml<	LDH 312 U/l	
	ALP 474 U/l	<Immunochemistry>
<Blood cell count>	$\gamma$ GTP 393 U/l	IgG 1240 mg/dl
WBC 3,600 / $\mu$ l	BUN 33 mg/dl	IgA 109.5 mg/dl
RBC $331 \times 10^4$ / $\mu$ l	Cr 1.87 mg/dl	IgM 196.6 mg/dl
Hb 10.0 g/dl	eGFR 30.5 ml/min/1.73m <sup>2</sup>	
Ht 40.1 %	Na 133 mEq/l	
MCV 120.8 fl	Cl 98 mEq/l	
Plt $5.8 \times 10^4$ / $\mu$ l	K 5.0 mEq/l	
Ret 0.5 %	Ca 9.1 mg/dl	
	T-Bil 1.0 mg/dl	
	CRP 3.0 mg/dl	

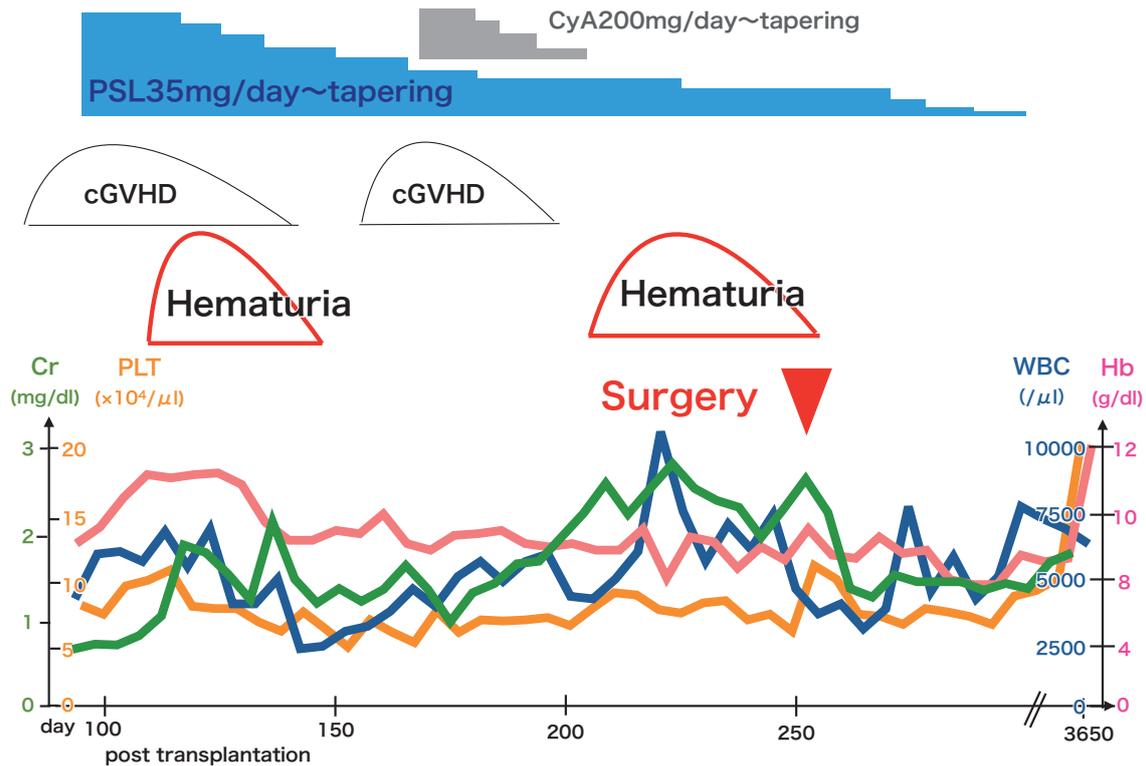


Fig. 1. Clinical course of the case

で尿中アデノウイルスの消失、膀胱内の凝血塊、血尿の改善を認めた。PSLは移植後1年9カ月で投与を終了した。移植後10年が経過しているが、現在まで白血病の再発やアデノウイルスHCの再燃、腎障害の進行は認めず長期生存が得られている。

## 考 察

同種造血幹細胞移植後に、保存的治療に抵抗性のアデノウイルスHCを発症し、外科治療により腎不全の重症化を回避し、長期生存を得られたAMLの症例を経験した。

移植後のウイルス性HCの原因としてはアデノウイルスとBKウイルスが代表的であるが<sup>2,3)</sup>、本邦では約半数(46.7–61.9%)が11型アデノウイルスによるものと報告されている<sup>8)</sup>。アデノウイルスHCは、免疫抑制剤の減量や保存的治療で軽快するものもあるが、炎症が膀胱のみならず多臓器に進展し重症化する場合もある<sup>9)</sup>。また、アデノウイルスHCを発症した患者の3年生存率は27%と報告されており、保存的治療で改善しない重症HC(The National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; CTCAE  $\geq 3$ )の予後は不良である<sup>10)</sup>。

ウイルス性HCの治療は、凝血塊による膀胱タンポナーデ予防のため大量輸液や尿道カテーテル留置、血球減少・凝固異常に対する輸血などの支持療法、膀胱部の疼痛に対する鎮痛薬投与などに加え、重症度に応じて膀胱洗浄や持続的膀胱灌流などが適応となる<sup>11)</sup>。また、本邦では未承認薬であるCidofovir (CDV)<sup>12,13)</sup>、Ganciclovir (GCV)<sup>14)</sup>やvalganciclovir (valGCV)<sup>15)</sup>などで有効例が報告されている。

特にCDVは86%で尿中アデノウイルスが消失し、71%で臨床症状の改善が認められたとする報告がある<sup>12)</sup>。CDVの膀胱内注入により尿中ウイルスの消失し、それに伴いHCおよび腎機能の改善を認めた報告もあり<sup>13)</sup>、治療薬として本邦への導入も期待される。

膀胱洗浄や持続的膀胱灌流などの保存的治療で改善しない重症HCには、膀胱タンポナーデによる腎後性腎不全の改善を目的として腎盂ステント・腎ろう造設、膀胱全摘や尿路変更術などの外科治療が考慮される<sup>4,11)</sup>。しかし、同種造血幹細胞移植や大量化学療法を施行した後の外科的治療の介入は、血液内科的治療に伴う免疫抑制状態や全身状態の悪化などから、手技の選択や施行のタイミングについては慎重に検討される必要がある。

本症例は、肉眼的血尿と定量PCR法による尿中アデノウイルスが高値であった事により、アデノウイルスによるHCと診断した。同種造血幹細胞移植後の慢性GVHDに対してPSLを投与中であり、重度の細胞免疫抑制の状態であったことが要因と考えられる。免疫抑制剤の減量や保存的治療が一時奏効したが、その後症状が再度増悪し、膀胱内出血・膀胱タンポナーデによる腎後性腎不全が進行した。そこで、保存的治療のみでは改善が困難と考え、両側尿管皮膚ろう造設術を施行したところ、症状は軽快が得られた。その後PSLの漸減によりアデノウイルスHCは改善し、腎障害の増悪もなく、AMLは寛解状態を維持し10年間経過している。外科治療を行ったことで、血液透析を必要とするような腎不全への進行を回避でき、免疫抑制剤減量によりアデノウイルスHCが自然軽快するまでの時間を得るこ

とができたと考えられた。日本人における HC の原因としてはアデノウイルスが最多を占め、そのほとんどが保存的治療で改善が得られるが、稀に保存的加療で改善せず、急速な腎後性腎不全の進行により、不良な転帰をたどる症例が存在する。それら重症 HC (CTCAE  $\geq 3$ ) に関しては泌尿器科の外科治療の適応も考慮されるが、どのような治療がいつ適応になるか明確な基準は存在せず、個々の症例に対応した判断が求められる<sup>11)</sup>。本症例では慢性 GVHD の管理にステロイドの投与が必要とし、高度に細胞免疫が抑制された状況であった。アデノウイルスに対し、本邦では特異的な抗ウイルス薬の適応がない事から、即時的なアデノウイルス HC の改善は見込めず、ステロイドの漸減による自然軽快を待つより他ない状況であり、アデノウイルス HC が長期化する事が予測された。また、造血幹細胞移植後は多くの薬剤の投与を必要とするため、腎機能の保護も重要な治療目的であった。そのため、一時的な腎ろうではなく、両側尿管皮膚ろう造設術を、両側の腎後性腎不全の改善による腎機能保護を図り、なおかつアデノウイルス HC が長期的に併存しても対応が可能である事を考慮し選択した。

BK ウイルスによる HC に対して膀胱全摘や腎ろう造設などの外科治療を施行した報告はあるが<sup>5-7)</sup>、アデノウイルスによる HC に対して泌尿器科的な外科治療を施行した症例は、本症例も含め、これまで 3 例のみである。2 症例は保存的治療や抗ウイルス薬投与などで改善せず、膀胱全摘術+尿管皮膚ろう造設術を施行された。1 例は術後 57 日目に肺炎で死亡、もう 1 例は術後 1 日目の後出血により早期に死亡した<sup>7)</sup>。同種移植後のアデノウイルス HC に対し、泌尿器科的な外科治療後に長期生存を得ている症例は本例が初である。

今回、同種造血幹細胞移植後に保存的治療に抵抗する重症アデノウイルス HC を経験した。速やかに泌尿器科の外科治療を選択する事で HC の重症化を回避し、長期生存が得られる可能性が示唆された。

著者の COI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

### 引用文献

- 1) Sencer SF, Haake RJ, Weisdorf DJ. Hemorrhagic cystitis after bone marrow transplantation. Risk factors and complications. *Transplantation* 1993; 56: 875-9.
- 2) Rice SJ, Bishop JA, Apperley J, Gardner SD. BK virus as cause of haemorrhagic cystitis after bone marrow transplantation. *Lancet* 1985; 2: 844-5.
- 3) Miyamura K, Takeyama K, Kojima S, et al. Hemorrhagic cystitis associated with urinary excretion of adenovirus type 11 following allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1989; 4: 533-5.
- 4) Jacobsen NEB, Beck SDW, Foster RS. Oncologic Emergencies. *Emergencies in Urology* 2007; 142-71.
- 5) Sèbe P, Garderet L, Traxer O, Nouri M, Gluckman E, Gattegno B. Subtotal cystectomy with ileocystoplasty for severe hemorrhagic cystitis after bone marrow transplantation. *Urology* 2001; 57: 168.
- 6) Garderet L, Bittencourt H, Sebe P, et al. Cystectomy for severe hemorrhagic cystitis in allogeneic stem cell transplant recipients. *Transplantation* 2000; 70: 1807-11.
- 7) Kurosawa K, Urakami S, Ishiwata K, et al. Significance of Urological Surgical Treatment for Viral Hemorrhagic Cystitis after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Hinyokika Kyo* 2016; 62: 563-7.
- 8) Nakazawa Y, Saito S, Yanagisawa R, et al. 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.
- 9) Bruno B, Zager RA, Boeckh MJ, et al. Adenovirus nephritis in hematopoietic stem-cell transplantation. *Transplantation* 2004; 77: 1049-57.
- 10) Asano Y, Kanda Y, Ogawa N, et al. Male predominance among Japanese adult patients with late-onset hemorrhagic cystitis after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2003; 32: 1175-79.
- 11) 中沢洋三, 田中美幸, 加藤剛二, 土岐典子. 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. 日本造血細胞移植学会: 2018.
- 12) Nagafuji K, Aoki K, Henzan H, et al. Cidofovir for treating adenoviral hemorrhagic cystitis in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2004; 34: 909-14.
- 13) 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.
- 14) Nakazawa Y, Suzuki T, Fukuyama T, et al. Urinary excretion of ganciclovir contributes to improvement of adenovirus-associated hemorrhagic cystitis after allogeneic bone marrow transplantation. *Pediatr Transplant* 2009; 13: 632-5.
- 15) Yanagisawa T, Saito S, Katsuyama Y, et al. 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; e13241.

## **The effects of surgical treatment on post-renal failure caused by the adenovirus hemorrhagic cystitis of acute myeloid leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation**

Tomoe Anan, Yuta Kimura, Yuka Tanaka\*, Tatsuki Tomikawa,  
Reiko Watanabe, Michihide Tokuhira, Masahiro Kizaki

Department of Hematology, Saitama Medical Center, Saitama Medical University

We report about a 55-year-old male with acute myeloid leukemia (AML) receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), and developed post-renal failure by adenovirus hemorrhagic cystitis (HC). After he received surgical treatment, which resulted in improvement of post-renal failure. He developed chronic graft-versus-host disease (GVHD) after HSCT for AML, and was later treated with prednisolone (PSL). He showed gross hematuria and developed post-renal failure due to blood clot formation in his bladder 117 days after transplantation. In addition to this, adenovirus DNA was detected in his urine by polymerase chain reaction. Based on these results, we diagnosed the patient with adenovirus HC. The patient's adenovirus HC was not improved with supportive therapies. However, renal dysfunction improved by bilateral cutaneous ureterostomy, and the adenovirus HC improved by a reduction in the dose of PSL. Immediate surgical intervention of adenovirus HC could contribute to the long-term survival of patients with AML in the clinical setting of allogeneic HSCT because it prevents aggravation of HC.