

造血幹細胞移植期間

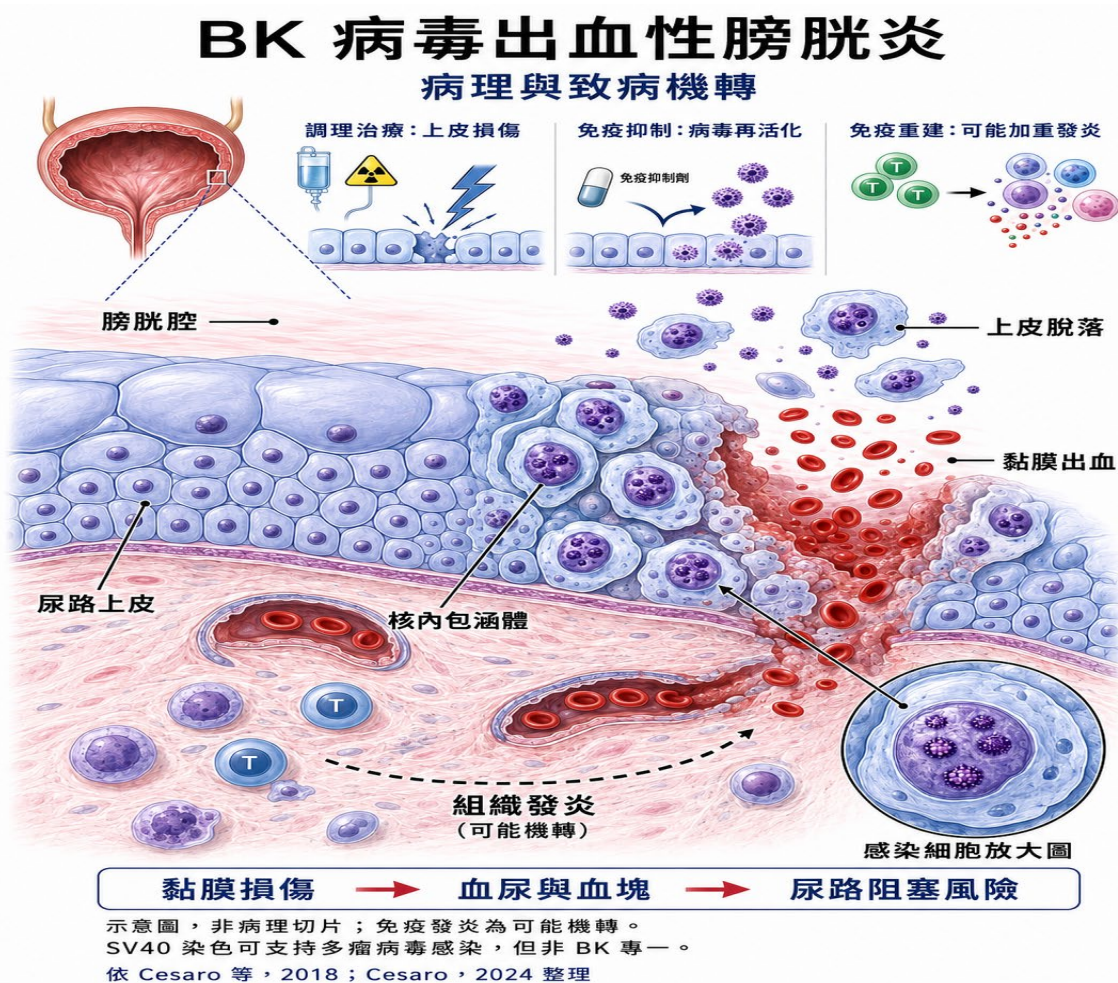
BK 病毒相關出血性膀胱炎

1 疾病的特殊性

BK 多瘤病毒 (BK polyomavirus, BKPv) 可潛伏於腎小管及尿路上皮。移植後免疫抑制會使病毒再活化；尿中有病毒常見，但僅部分患者發展為 BK 病毒相關出血性膀胱炎 (BKPv-HC)。因此，病毒的存在不等同臨床疾病。^{1,2}

本病主要見於異體移植；通常在植入期時間附近、移植後第 2–4 週至第 2–3 個月出現。這與調理治療期間或結束後約 48 小時內，以藥物造成早發性出血性膀胱炎不同；但兩種機轉仍可重疊。²

2 病理與致病機轉



本病是多因素造成黏膜損傷：先是調理治療先造成上皮傷害；免疫抑制使病毒大量複製並引起細胞病變；上皮修復不足及免疫重建相關發炎可能進一步加重出血。免疫引起損傷是致病模型的一部分，但不能據此將膀胱炎直接診斷為移植物抗宿主病（GVHD）。¹⁻³

組織可見尿路上皮細胞核腫大、嗜鹼性核內包涵體，黏膜損傷可伴上皮脫落與出血。SV40 大 T 抗原染色可交叉辨識多瘤病毒，但不具 BK 病毒種別專一性；須結合病毒檢測判讀。發炎程度不一，核內包涵體也可能見於無症狀的病人。³

3 臨床表現

常見症狀為頻尿、急尿、排尿灼痛、恥骨上疼痛與肉眼血尿。嚴重時形成血塊，造成尿滯留、輸尿管或膀胱出口阻塞、腎積水與急性腎損傷；持續出血會增加輸血需求。^{1,2}

常用血尿分級如下。第 1 級本身未達 ECIL 所用 BKPyV-HC 的肉眼血尿條件。^{1,2}

分級	表現
第 1 級	顯微鏡下血尿
第 2 級	肉眼血尿
第 3 級	肉眼血尿合併血塊
第 4 級	血塊造成尿路阻塞，並導致腎功能受損

病程可能持續數週。研究顯示，高血漿病毒量與血球低下和較持久或嚴重的病程有關；臨床改善與病毒量下降不一定同步。⁴

4 診斷

ECIL 診斷三要素為：膀胱炎症狀或徵象、肉眼血尿（至少第 2 級），以及尿液 BKPyV DNA 高病毒量（ $>10^7$ copies/mL）。同時須排除其他足以解釋症狀的原因。單次尿液 PCR 陽性不能確診。¹

初步檢查包括尿液常規與尿培養、全血球計數、凝血功能、肌酸酐及電解質，並進行尿液定量 BK PCR。血漿 BK PCR 可協助評估病程與追蹤；約 10^3 – 10^4 copies/mL 的血中病毒量與疾病風險相關，但不是單獨確診的通用界值。不同檢驗平台的數值需審慎比較。^{1,2,4}

鑑別診斷包括腺病毒或細菌感染、cyclophosphamide 等藥物毒性、放射線損傷、血小板低下或凝血異常，以及結石等泌尿系統病變。超音波可探查是否有血塊、膀胱壁增厚及腎積水；膀胱鏡可用於檢查阻塞、持續出血或診斷有疑義時。一般不需為確診而進行常規膀胱切片檢查。¹⁻³

5 危險因子

- 重要風險來自病毒複製、上皮傷害與免疫重建不足的交互作用；各因子的影響受移植平台與族群而異，不能視為必然致病。^{2,5}
- 移植因素：半相合、HLA 不相合或非親屬供者，以及部分臍帶血移植情境，風險較高。^{2,5}
- 治療因素：清骨髓調理，以及 cyclophosphamide、busulfan 或抗 ATG 胸腺細胞球蛋白相關暴露。^{2,5}
- 免疫因素：急性 GVHD、較強或較長期的免疫抑制，以及病毒特異性 T 細胞恢復不良。^{2,5}
- 病毒與宿主因素：高量 BK 尿中排毒或病毒血症；血小板低下及凝血異常則可加重出血。^{2,5}

6 處置與治療

第一步 評估急迫性與支持性治療

若有無法排尿、尿量明顯下降、血塊滯留、肌酸酐上升、持續大量出血或血流動力學不穩，應立即由移植團隊與泌尿科評估；不要等待病毒檢驗回報才處理阻塞或出血。^{2,6}

支持性治療是基礎：依心腎功能調整補液與尿量目標、給予止痛及必要的膀胱解痙治療，並依出血程度補充紅血球與血小板及矯正凝血異常。監測液體平衡，避免補液造成容量超負荷。^{1,6}

血塊或持續肉眼血尿可能需要三腔導尿管與生理食鹽水持續膀胱沖洗；若引流不良，需評估膀胱鏡清除血塊或其他解除阻塞方法。此為有症狀患者的治療，與無症狀者例行預防性沖洗不同。^{2,6}

第二步 協調免疫抑制與追蹤

是否降低免疫抑制須由移植團隊個別權衡。減量可能促進抗病毒免疫，但可能誘發或惡化 GVHD，不應直接套用減藥策略。追蹤重點為疼痛、血尿、血塊、尿量、腎功能與輸血需求，再輔以病毒量趨勢。^{1,6}

第三步 重症或難治病例的選項

Cidofovir：可在嚴重或持續性病例中由專科團隊考慮仿單外使用。靜脈與膀胱內給藥均有報告，但最佳劑量、途徑與療程尚無一致結論；主要證據來自非隨機研究，不能將治療後改善直接視為藥物療效。靜脈用藥尤其需注意腎毒性；膀胱內給藥也不保證完全沒有全身性毒性。^{1,6}

病毒特異性 T 細胞：屬具潛力的研究性治療。單臂第二期研究納入 59 名患者，第 14 天整體反應率為 67.7% (40/59)，第 45 天為 81.6% (40/49 可評估者)。兩個時間點的分母不同，不能解讀為隨機試驗證實的療效或存活獲益。宜由有經驗中心或臨床試驗評估，並監測免疫相關毒性。⁷

其他救援措施：高壓氧、膀胱鏡局部止血或纖維蛋白膠等可在用於選定病例；證據主要為小型研究，需衡量侵入性與可近性。Leflunomide、免疫球蛋白等尚缺足夠證據支持常規使用。^{1,2,6}

預防與不建議常規採用的策略

- Cyclophosphamide 相關尿路毒性可透過 mesna 與適當補液降低，但這無法用於可預防 BK 病毒相關晚發性膀胱炎。Fluoroquinolone 抗生素不建議專為 BK 預防或治療使用。^{1,2}
- 無症狀患者不建議常規篩檢 BK 尿液或血液病毒量，因尚無確立有效的先發性治療策略。這與已確診、有症狀患者的病程監測不同。¹
- 臨床決策應依患者年齡、腎功能、出血程度、GVHD 狀態及治療可近性調整。

BK 病毒出血性膀胱炎

處置與治療



① 先評估出血與尿路阻塞

無法排尿、尿量下降、腎功能惡化
大量出血或循環不穩 → **立即處理**



移植團隊與泌尿科評估；
勿等待 PCR 回報



② 支持性治療是基礎



個別化補液
依心腎功能調整，
避免液體過負荷



止痛與膀胱解痙



**輸血與矯正
凝血異常**



血塊滯留或持續血尿
必要時沖洗、清除血塊
與解除阻塞



持續評估與追蹤



③ 調整免疫抑制與追蹤

減量須個別權衡，避免誘發或惡化 GVHD
追蹤血尿、疼痛、尿量、腎功能及輸血需求
病毒量趨勢僅為輔助



重症或持續未改善

④ 重症或難治病例



Cidofovir
仿單外使用；
證據有限
注意腎毒性



病毒特异性 T 細胞
研究性治療
由專門中心或
臨床試驗評估



局部止血或高壓氧
選定病例的救援措施
證據有限



預防重點

- Mesna 與補液：降低 cyclophosphamide 尿路毒性
- 尚不能視為已證實可預防 BK 相關膀胱炎
- 不建議專為 BK 使用 fluoroquinolone



依 ECIL 2018、EBMT 2024 與 Olson 等 2021 整理

7 參考文獻

1. Cesaro S, Dalianis T, Hanssen Rinaldo C, et al. ECIL guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of BK polyomavirus-associated haemorrhagic cystitis in haematopoietic stem cell transplant recipients. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(1):12-21. doi:10.1093/jac/dkx324
2. Cesaro S. Haemorrhagic cystitis and renal dysfunction. In: Sureda A, Corbacioglu S, Greco R, Kröger N, Carreras E, eds. *The EBMT Handbook: Hematopoietic Cell Transplantation and Cellular Therapies.* 8th ed. Springer; 2024:465-469. doi:10.1007/978-3-031-44080-9_51
3. Satyanarayana G, Marty FM, Tan CS. The polyomavirus puzzle: is host immune response beneficial in controlling BK virus after adult hematopoietic cell transplantation? *Transpl Infect Dis.* 2014;16(4):521-531. doi:10.1111/tid.12233
4. Imlay H, Xie H, Leisenring WM, et al. Presentation of BK polyomavirus-associated hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood Adv.* 2020;4(4):617-628. doi:10.1182/bloodadvances.2019000802
5. de Padua Silva L, Patah PA, Saliba RM, et al. Hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplants is the complex result of BK virus infection, preparative regimen intensity and donor type. *Haematologica.* 2010;95(7):1183-1190. doi:10.3324/haematol.2009.016758
6. Jandial A, Mishra K, Sandal R, Sahu KK. Management of BK virus-associated haemorrhagic cystitis in allogeneic stem cell transplant recipients. *Ther Adv Infect Dis.* 2021;8:2049936121991377. doi:10.1177/2049936121991377
7. Olson A, Lin R, Marin D, et al. Third-party BK virus-specific cytotoxic T lymphocyte therapy for hemorrhagic cystitis following allotransplantation. *J Clin Oncol.* 2021;39(24):2710-2719. doi:10.1200/JCO.20.02608

作者：方麗華藥師