

表1 当科における感染症対策 (文献¹⁾を改編)

移植術前
細菌培養：咽頭，鼻腔，喀痰，皮膚，尿，便 ウイルス感染症：HBV, HCV, HIV, HTLV-1, CMV, EBV, HSV, VZV の抗体価測定 肝臓以外の感染症の治療：齲歯，痔瘻，慢性扁桃腺炎，副鼻腔炎など 予防接種：ポリオ，肺炎球菌，麻疹，水痘，流行性耳下腺炎，結核，ジフテリアなど bowel preparation：術前3日間ジフルカン™，トブラシン™，カナマイシン™ の経口投与
移植術中，術後
細菌培養（術中）：吻合腸管の内溶液，固有肝，胆汁 細菌培養（術後）：咽頭，鼻腔，喀痰，尿，便，ドレーン（週2回） 抗生物質：第二世代セフェムを中心に5日程，MRSA にはバンコマイシン™ の点滴静注 ウイルス感染症（予防）：グロブリン製剤，ゾピラックス™ 投与 ウイルス感染症（治療）：デノシン™，ホスカビル™，ゾピラックス™，グロブリン製剤投与 真菌（予防）：ジフルカン™ 投与，ファンギゾン™ によるうがい 真菌（治療）：ジフルカン™，ファンギソン™，フロリード™，ファンガード™ の点滴静注 原虫：バクタ™ 内服（予防），ベナンバックス™ 点滴静注（治療）

肝機能障害などの臨床症状と CMV antigenemia 測定で行う。予防投与として aciclovir (15 mg/kg/day), high titer γ -globulin (末梢血で IgG が 1,000 mg/dl 以上となるように投与) を移植後投与し，治療としては ganciclovir (10 mg/kg/day) を第一選択とし，これに不応の症例に対して foscarnet (180 mg/kg/day) を投与する。High titer γ -globulin も使用する。EBV 感染症の診断としては初感染の場合，抗 virus capsid antigen (VCA) IgG 抗体が 2,560 倍以上，抗 early antigen (EA) IgG 抗体が 160 倍以上，real-time PCR 法による EBV-DNA の定量で \log_{10} PCR が 2.5 以上のいずれか，再感染の場合これら VCA IgG, EA IgG の抗体価が前値の 4 倍以上または \log_{10} PCR が 2.5 以上を指標とする。また，体表リンパ節の腫脹や画像診断による胸腔内，腹腔内，骨盤腔内リンパ節の腫脹も診断基準の一つとし，症例によってはリンパ節生検も考慮する。Posttransplant lymphoproliferative disorder (PTLD) は過去の非常に高い致死率 (40%~70%) よりは改善してきているものの，依然として 10%~20% の致死率である²⁾。EBV 感染症の診断には各種抗体価が用いられるが，必ずしも絶対的指標とはならない。治療としては，ganci-

clovir, グロブリン製剤などの抗ウイルス療法，免疫抑制剤の減量，抗 CD 20 抗体などによる療法などであるが，決め手になるものはない。High risk group の患者に ganciclovir を予防投与し PTLD の発症率を 10% から 5% にできたとの報告も見られるが²⁾，その効果については評価が一定ではない。上記のほか，Herpes simplex virus, Herpes zoster virus, HHV-6, HHV-8, Parvovirus などもスクリーニングの対象としている。

II. 肝移植における術前からの真菌感染症対策と risk factor

真菌感染症は肝移植患者においては致死的にもなりうる重要な感染症の一つである。施設によっても差はあるが深在性真菌症の発症率は欧米では数%から 50%，致死率は 50% から 80% と報告されている³⁾。他の臓器移植に比べ，*Candida* 属の罹患率が高いのが肝移植の特徴である。これは，肝移植においては移植手術の際に腸管を manipulate するため，肝不全患者の腸管に flora として存在することが多い *Candida* 属が起炎菌となる頻度が高くなると考えられている。脳死肝移植の深在性真菌症の起炎菌は *Candida* 属が 70% 程，

表2 肝移植における深在性真菌症の risk factor

<i>Candida</i> 属	<i>Aspergillus</i> 属	<i>Cryptococcus</i> 属
長時間の肝移植手術	劇症肝炎	高度な免疫抑制
肝移植後の再開腹	高度な免疫抑制	CMV 感染症
広域スペクトラム抗生物質の長期投与	CMV 感染症	
ICU 入院, 気管内挿管, 長期透析		
CMV 感染症		
高血糖		

Aspergillus 属が20%程であるという報告がある³⁾。本邦における生体肝移植でも *Candida* 属が大部分を占めている。

Candida 属の中で *Candida albicans* は最も多く分離される菌であり, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. lusitaniae* などがこれに続く。感染部位はほとんどが腹腔内であるが, 腹腔内膿瘍, 腹膜炎, 胆道狭窄による繰り返す胆管炎などにより, 起炎菌が血液中にまわり菌血症となることもまれではない。また, 点滴ラインへの *Candida* 属の感染は良く見られることである。肝移植の場合, *Candida* 属が腸管を主な潜伏場所としていることから, 長時間の手術, なんらかの合併症による再手術などで菌が腸管外に進展すると考えられる⁴⁾。*Candida* 属の腸管での増殖は, 腸内細菌叢の変化によるところが大きい。腸内細菌叢の嫌気性菌は *Candida* 属の増殖を抑える働きを持っていることから, 移植前には健全な嫌気性菌による腸内細菌叢にするため selective bowel decontamination が試みられている⁵⁾⁶⁾。これらの方法は経口の抗真菌剤により腸内の *Candida* 属を徹底的に除菌しようとするものも含まれているが, 移植後の全身性の *Candida* 感染症にどれほど効果的であるかはっきりとした evidence はない。このほかにも, CMV 感染症や高血糖も危険因子になるとされている⁷⁾⁸⁾ (表2)。

Candida 属に対する肝移植後の抗真菌剤の予防投与では fluconazole について2つの大規模な RCT (randomized controlled trial) がある⁹⁾¹⁰⁾。一つは fluconazole を経口で100 mg/日を4週間

投与し, 重大な副作用や免疫抑制剤の血中レベルにあまり影響することなく, 深在性真菌症の発症率を低下させたというものと, 400 mg/日を100日間投与し深在性真菌症による死亡率を減少できたというものである。後者の大量投与では, 免疫抑制剤による副作用や血中濃度の変動などの弊害も報告されている。Amphotericin B による予防投与の RCT も報告されているが, これは術後5日間に1 mg/kg を投与すると術後1ヵ月の *Candida* 感染症が減少するというものである¹¹⁾。肝移植後の抗真菌剤の予防投与に関しては, 術前の長期ステロイド, 抗生剤の使用, 長時間の移植手術, 大量出血, 血管合併症, 糖尿病, CMV high risk group (ドナー抗体陽性, レシピエント抗体陰性) などの危険因子があるものについては, 積極的に行うべきと考えるが, 危険因子の少ない肝移植患者に予防投与がどれほど有効であるかについては今後検討の余地がある。

Aspergillus 属による感染症は肺移植にくらべると肝移植では頻度が減少するが, *Candida* 属の感染症にくらべ致死率が非常に高いのが特徴である。施設によって差はあるが, 数%から20%の頻度であり, ほとんどは *A. fumigatus* によるものである³⁾。*Aspergillus* による感染は, 気道を介して行われ, 空調設備などが感染源となる。病院の増改築の際にはとくに注意が必要である。また, *Candida* 感染症にくらべ発症時期が少し遅く, 術後1ヵ月から2ヵ月に多い。移植後拒絶反応により OKT 3 (抗 CD 3 抗体) などの強力な免疫抑制剤をした時や, 劇症肝炎での移植の際には *Aspergillus* 感染症に注意が必要である。

Aspergillus 感染症では、肺 *Aspergillus* 症が最も多く、中枢神経への感染では膿瘍を伴うことが多い。*Aspergillus* 属に対する肝移植後の有効な抗真菌剤の予防投与の効果は報告されていないが、原疾患が劇症肝炎の患者に amphotericin B や intraconazole を予防的に投与する試みはされている。Voriconazole も予防投与の効果が期待できる薬剤である。また、肺移植では術前に気道に *Aspergillus* の colonization がある患者は、術後の *Aspergillus* 感染症の危険が増加したとする報告はあるが、肝移植では不明である¹²⁾。

Cryptococcus 属による感染症は、肝移植においては *Aspergillus* 感染症に比べやや多い。*C. neoformans* が主な起炎菌である。ハトの糞を介してヒトに感染する。強力な免疫抑制、CMV 感染症などが危険因子である。*Candida* 属と同じ酵母菌属であるため fluconazole などの予防投与は有効であると考えられるが、感染症としての頻度が低いため evidence はない。

Pneumocystis carinii 肺炎に対しては、ST 合剤を移植直後から半年をめぐりに予防投与している。

III. 診 断

深在性真菌症の診断は肝移植においても非常に難しい問題の一つである。欧米においては *Candida* 感染症に対しては、各種監視培養検査により colonization の程度を指標として深在性真菌症に移行する前から治療を開始するという preemptive therapy が提唱されている¹³⁾。肝移植患者はハイリスクであることから術前からの監視培養により真菌の colony を把握しておくことは重要と考える。しかし、監視培養は真菌感染の有用な情報ではあるが colonization と infection の鑑別が難しいこともあり確定診断には、血液培養、組織診、眼底所見、BAL などと画像診断、臨床所見を加えた総合的な診断となることが多い。本邦では β -D glucan の有用性が唱えられているが¹⁴⁾、欧米ではまだ一般的な検査法とはなっていない。肝移植における β -D glucan 測定の有用性については現在全国レベルで検討中であるが、血

液製剤、透析膜による偽陽性、移植直後（2週間ほど）の一過性の上昇などの性質を理解した上で利用すると有用であると考えられる。2003年2月に発表された臓器移植領域のガイドラインにも補助診断として β -D glucan 測定が盛り込まれているが、深在性真菌症の確定診断の一翼を担うにはさらなる検討が必要であろう¹⁵⁾。しかし、 β -D glucan が高値である肝移植症例に対しては、ちゅうちょなく抗真菌剤の投与を開始すべきである。また、PCR法による遺伝子診断はもうしばらく臨床成績の集積が必要であると思われる¹⁵⁾。

Aspergillus 属に対しても基本的には *Candida* 属と同じであるが、血中 *Aspergillus* 抗原、DNA 診断と胸部、頭部の画像診断により早期診断が可能であると考えられる。肝移植前から DNA 診断を用いてスクリーニングを行っている施設もある。

Cryptococcus 属で注意が必要なのは、 β -D glucan が陽性にならないため、*cryptococcus* 抗原も測定しておかねばならないことである。

原虫感染症に対しては、その疑いがある時に喀痰または BAL 液の細胞診を行い、グロコット染色で胞体、ギムザ染色で栄養体の同定を試みる。本検査で結果が陰性でも病因がはっきりするまで ST 合剤の経口または pentamidine の吸入を行う。

IV. 治 療

上記のような予防的抗真菌剤の投与にもかかわらず真菌感染症となった、または、疑われた症例に対しては、先制攻撃的治療、経験的治療、標的治療が必要となる。肝移植の場合、ほかの腹部手術術後と異なるのは、免疫抑制下にあるため抗真菌剤の量も多く長期にわたって投与が必要になることがあるとともに、重症例では免疫抑制剤の減量を考慮しなくてはならない症例があることである。また、感染部位と起炎菌が明らかになっている場合は、抗真菌剤による治療効果を厳重に監視しながら、効果の上がらない抗真菌剤は速やかに変更することも重要である。2003年2月に出たガイドラインによると、先制攻撃的治療には

表3 当科における分離菌とその部位

	pre-Tx (n=28)	post-Tx (n=41)
Species		
<i>C. albicans</i>	75.0 % (21/28)	80.5 % (33/41)
<i>C. glabrata</i>	10.7 % (3/28)	22.0 % (9/41)
Yeast like fungus	7.1 % (2/28)	22.0 % (9/41)
<i>Candida spp.</i>	14.3 % (4/28)	14.6 % (6/41)
<i>C. guilliermondii</i>	0	12.2 % (5/41)
<i>C. parapsilosis</i>	3.6 % (1/28)	7.3 % (3/41)
<i>Trichosporon beigelli</i>	0	4.9 % (2/41)
<i>C. krusei</i>	7.1 % (2/28)	0
<i>C. tropicalis</i>	0	4.9 % (2/41)
<i>Aspergillus spp.</i>	0	2.4 % (1/41)
<i>Cryptococcus luteolus</i>	3.6 % (1/28)	0
others	10.7 % (3/28)	2.4 % (1/41)
Site		
stool	67.9 % (19/28)	70.7 % (29/41)
pharynx	71.4 % (20/28)	68.3 % (28/41)
urine	10.7 % (3/28)	24.4 % (10/41)
gastric fluid	0	22.0 % (9/41)
sputum	14.3 % (4/28)	12.2 % (5/41)
nasal cavity	7.1 % (2/28)	12.2 % (5/41)
abdominal drain	0	12.2 % (5/41)
bile juice	0	7.3 % (3/41)
jejunum	0	4.9 % (2/41)

fluconazole 200~400 mg/日, amphotericin B 0.2~0.3 mg/kg/日, miconazole 10 mg/kg/日, 経験的治療には fluconazole 200~400 mg/日, amphotericin B 0.2~0.5 mg/kg/日, miconazole 10~15 mg/kg/日などとなっており, 標的治療には micafungin 100~150 mg/日も加わる¹⁵⁾。注意すべき点は, *Candida* 属に比べ *Aspergillus* 属に対しては, 抗真菌剤の量が多く必要であることと, *Cryptococcus* 属に対しては micafungin は無効であることである。また, itroconazole は経口薬のみであるため, 移植後早期の腸管運動が減弱している時期には使用しにくいということがあげられる。*Pneumocystis carinii* 肺炎に対しては, ST 合剤 12 錠/日, pentamidine 3~4 mg/kg 投与であるが, 予後はかなり厳しい状況である。また, とくにアゾール系の抗真菌剤は免疫抑制剤との薬剤間の相互作用により, 免疫抑制剤の血中濃度の

変化, 腎毒性の増強などがあるため, 厳重な監視が必要である。

V. 当科における真菌感染症の現状

真菌感染症対策としては, 術前3日間と術後2週間から1ヵ月の fluconazole の経口投与, また amphotericin B によるうがいを予防的に行っている。診断としては, 培養検査, 血中 β -D glucan 測定, 胸部 X 線, 胸部 CT, 神経症状のあるものには頭部 CT 検査などを施行し, 治療としては amphotericin B の静注, flucytocine の経口投与などを行っている。真菌は移植前から咽頭, 糞便などを中心に 28 例 (46.7%) で分離され, 移植後は 41 例 (68.3%) から表3のごとく分離されている。分離されている菌の種類では図1のごとく移植前, 移植後とも *Candida albicans* が最も多く, 最近問題となっている *Candida gla-*

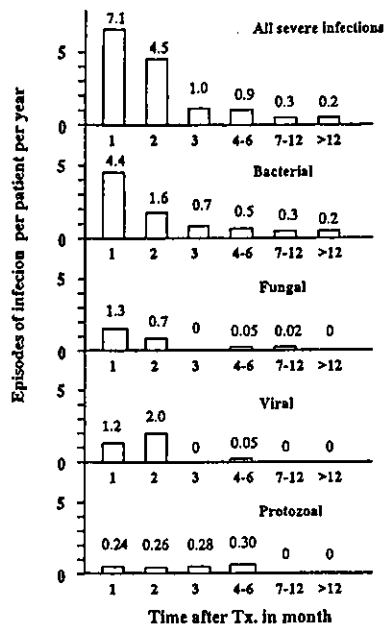


図1 肝移植後、感染症の発症時期 (文献¹⁸を改編)

brata や *Aspergillus* などは当科ではあまり分離されていない。コロニー数の変化では、移植後の方がその数が多くなり、コロニー数が多いほど予後も悪くなっている。移植後コロニー数が0での死亡例は主に血管合併症によるものである。当科では22例目からβ-D glucanを測定しているが移植前4例、移植後13例で陽性となった。*Candida* 抗原は移植前7例、移植後17例に陽性で、*Cryptococcus* 抗原は移植後1例のみ陽性、*Aspergillus* 抗原の陽性例はなかった。深在性真菌症の確診がされたものは1例のみで、6例は深在性真菌症の疑診にとどまった。術前、術中、術後における深在性真菌症のrisk factorを検討すると、術前ではレシピエントの年齢、体重、腎機能、開腹手術の既往など、術中ではグラフトサイズ、術後では急性血液浄化の回数、腎機能、呼吸器能などがrisk factorとしてあげられる(表4)。

当科では *Pneumocystis carinii* 感染はなく、外来経過観察中に抗 *Toxoplasma* 抗体が陽性となった症例が1例あった。

VI. まとめ

肝移植は1963年に臨床に登場したが、1970年代の cyclosporine, 1980年代の tacrolimus などの免疫抑制剤により飛躍的に生存率が向上した。これは一方では、合併症に対する診断、治療の進歩により死亡率が減少したともいえる。感染症は、移植患者にとっては致命的となりうる重大な合併症のひとつではあるが、術前、術中からの対策、術後における早期診断、早期治療、また、強力な抗菌力を持った薬剤の出現により死亡率は減少傾向である¹⁶⁾¹⁷⁾。生体肝移植は大部分が待機手術であることから、脳死肝移植に比べると術前からの感染症対策がたてやすいといえる。しかし、本邦の現状を見ると真菌感染症は移植後の mortality を左右する重要な因子であることに変わりはない。

真菌感染症は、細菌感染症と同様に肝移植直後の免疫抑制状態が強い時期や拒絶反応の治療中に多く見られるのが特徴である¹⁸⁾(図1)。施設によって差はあるが、致死率は依然高く細心の注意が必要である。起炎菌としては、*Candida* が最も多く約8割を占め、ついで *Aspergillus*, *Mucor*, *Cryptococcus* などとなっている。このうち *Aspergillus* による髄膜炎は致死率が高く注意が必要である。したがって肝移植の術後においては、腹部救急領域で従来いわれてきた一般的な *Candida* 属のみならず、まれな真菌感染症をも常に念頭において診断、治療にあたらなくてはならない。深在性真菌症の診断については近年精力的に研究がなされており、培養検査以外で確定診断ができるかどうか肝移植症例での検討がなされている。治療に関しては、現在本邦で使用できる抗真菌剤は6種類しかなく、細菌に対する抗生物質に比べ種類が限られているのが実情である。1980年代から1990年代にかけて、広域スペクトラムの抗生物質を多用したことからMRSAがまん延したことを教訓に、抗真菌剤においては適切な使用基準を遵守し、耐性菌の出現を極力抑える努力が必要であると思われる。肝移植はハイリスクの症例ではあるが、この観点からは無闇な使用は避

表4 当科の生体肝移植における risk factor

	Invasive fungal infection(n=7)	No invasive fungal infection(n=53)	P
Pretransplantation variables			
Mean age (yr)	29.0	6.5	0.0001*
Mean body weight (kg)	42.5	17.0	0.0002*
Mean total bilirubin (mg/dl)	11.3	9.1	0.508
Mean serum creatinine (mg/dl)	0.6	0.2	0.0001*
Mean no. of acute blood purification	0.4	0.4	0.849
Mean no. of laparotomies	0.6	1.5	0.016*
Intraoperative variables			
Mean operation time (min)	981.4	873.1	0.367
Mean blood loss (ml)	6,212.4	3,651	0.174
Mean graft/recipient ratio	1.07	2.24	0.01*
Posttransplantation variables			
Mean no. of rejection	1.4	1.0	0.429
Mean no. of laparotomies	1.0	1.1	0.897
Mean no. of acute blood purification	29.0	2.4	0.0001*
Mean no. of days in ICU	21.4	15.6	0.583
Biliary complication	2	15	0.988
Hepatic artery thrombosis	0	7	0.937
Portal vein complication	0	6	0.348
Hepatic vein complication	3	3	0.081
CMV infection	2	5	0.138
EBV infection	0	9	0.208
MRSA infection	3	16	0.930
Renal failure	6	8	0.024*
Respiratory failure	7	10	0.007*
Mean no. of days in hospital	118.6	71.4	0.116

*P<0.05

け、適正な投与を心掛けることが重要である。

Pneumocystis carinii 肺炎は、肝移植においては術後6ヵ月を過ぎても注意を要する感染症であるが、比較的まれである。しかし、移植後急性期に発症したものは予後が非常に悪く、念頭におかなくてはならない。

おわりに

肝移植という医療は、肝不全状態の易感染性の患者に対し、大手術を行ったあと大量の免疫抑制剤を投与して治療にあたらなくてはならない。それゆえ、生体肝移植においては、術前から感染症

に対してさまざまな対策が講じられてきた。しかし、依然として感染症は肝移植術後の致死的になりうる大きな合併症の一つであり、解決されなければならない問題を多くかかえている。生体肝移植における感染症に対しては、一人一人の患者がどのような危険因子を持っているかをより詳細に把握し、早期診断、早期治療することにこれからも努めなければならない。2003年、臓器移植における深在性真菌症の診断、治療に関するガイドラインが発表されたが、今後とも症例を積み重ねて、世界に先駆けた診断基準の発表が待たれるところである。

謝辞：本研究の一部は、厚生労働省厚生科学研究費補助金「ヒトゲノム・再生医療等研究」によりとり行われた。

参考文献

- 1) 川岸直樹, 大河内信弘, 藤盛啓成, ほか：肝移植手術のコツと術後管理, 術後感染症. 外科 2001; 63: 1341-1344.
- 2) Emmanouilides C, Holt CD, Winston DJ: Infections after liver transplantation. In; Busttil RW and Klintmalm GB, eds. Transplantation of the liver. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996: 633-647.
- 3) McDiarmid SV, Jordan S, Kim GS, et al: Prevention and preemptive therapy of posttransplant lymphoproliferative disease in pediatric liver recipients. Transplantation 1998; 66: 1604-1611.
- 4) van der Waaij: Colonization resistance of the digestive tract: Clinical consequences and implications. J Antimicrob Chemother 1982; 10: 263-270.
- 5) Wiesner RH, Hermans PE, Rakela J, et al: Selective bowel decontamination to decrease gram-negative aerobic bacterial and *Candida* colonization and prevent infection after orthotopic liver transplantation. Transplantation 1988; 45: 570-574.
- 6) Arnow PM, Carandang GC, Zabner R, et al: Randomized controlled trial of selective bowel decontamination for prevention of infections following liver transplantation. Clin Infect Dis 1996; 22: 997-1003.
- 7) George MJ, Snyderman DR, Werner BG, et al: The independent role of cytomegalovirus as a risk factor for invasive fungal disease in orthotopic liver transplant recipients. Boston Center for Liver Transplantation CMVIG-Study Group. Cytogam, MedImmune, Inc. Gaithersburg, Maryland. Am J Med 1997; 103: 106-113.
- 8) Nieto-Rodriguez JA, Kusne S, Manez R, et al: Factors associated with the development of candidemia and candidemia-related death among liver transplant recipients. Ann Surg 1996; 223: 70-76.
- 9) Winston DJ, Pakrasi A, Busuttill RW: Prophylactic fluconazole in liver transplant recipients. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med. 1999; 131: 729-737.
- 10) Lumberras C, Cuervas-Mons V, Jara P, et al: Randomized trial of fluconazole versus nystatin for the prophylaxis of *Candida* infection following liver transplantation. J Infect Dis 1996; 174: 583-588.
- 11) Tollemar J, Hockerstedt K, Ericzon BG, et al: Liposomal amphotericin B prevents invasive fungal infections in liver transplant recipients. A randomized, placebo-controlled study. Transplantation. 1995; 59: 45-50.
- 12) Mehrad B, Paciocco G, Martinez FJ, et al: Spectrum of *Aspergillus* infection in lung transplant recipients: case series and review of the literature. Chest 2001; 119: 169-175.
- 13) Pittet D, Monod M, Suter PM, et al: *Candida* colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. Ann Surg 1994; 220: 751-758.
- 14) Obayashi T, Yoshida M, Mori T, et al: Plasma (1 → 3)-beta-D-glucan measurement in diagnosis of invasive deep mycosis and fungal febrile episodes. Lancet 1995; 345: 17-20.
- 15) 深在性真菌症のガイドライン作成委員会：臓器移植領域。深在性真菌症の診断・治療ガイドライン, 東京, 医歯薬出版, 2003: 34-35.
- 16) Wajszczuk CP, Dummer JS, Ho M, et al: Fungal infections in liver transplant recipients. Transplantation 1985; 40: 347-353.
- 17) Kusne S, Dummer JS, Singh N, et al: Infections after liver transplantation. An analysis of 101 consecutive cases. Medicine (Baltimore). 1988; 67: 132-43.
- 18) Dummer S, Ho M, Simmons R: Infections in solid organ transplant recipients. Principle and practice of infectious diseases. 4th edition. Churchill Livingstone, New York, 1995, 2722-2732.

**Diagnosis and Management of Postoperative Fungal Infection
in Recipients of Living Donor Liver Transplantation**

Naoki Kawagishi, Keisei Fujimori, Susumu Satomi
Division of Advanced Surgical Science and Technology, Graduate School of Medicine,
Tohoku University

A review of fungal infection after living and cadaveric donor liver transplantation found that invasive fungal infection caused high mortality in liver transplant recipients. Several specimens, including pharyngeal swabs, nasal swabs, urine, and feces were cultured before liver transplantation and if a fungus was isolated, it was treated by fluconazole. Routine preoperative bowel preparation was done orally by fluconazole and kanamycin for 3 days before surgery and by amphotericin B gargle. Fluconazole was given intravenously for fungal prophylaxis for the first week after surgery. From the second week, fluconazole was given orally for another 1 or 2 weeks. Recipients with suspected fungal infection underwent chest or abdominal computed tomography when appropriate and fundoscopy for *Candida* endophthalmitis, and suspected sites of infection were cultured. Invasive fungal infections identified included β -D glucan, *Candida*, *Aspergillus*, and *Cryptococcus* antigens, and were treated with an initial dose of fluconazole (200-400 mg/day), amphotericin B (0.2-0.3 mg/kg/day), miconazole (10-15 mg/kg/day), or micafungin (100-150 mg/day). More than half of invasive fungal infections were caused by *Candida* organisms. Meningitis caused by *Aspergillus* had high mortality. To manage fungal infection in liver transplantation, it is therefore important to determine the preoperative care and postoperative role of prophylaxis, empiric, and preemptive therapy.

症例報告

家族性高コレステロール血症・ヘテロタイプの父親をドナーとして 生体肝移植を行った同ホモタイプの1例

東北大学医学部附属病院・移植再建内視鏡外科, 筑波大学医学部消化器外科*

白幡 康弘 川岸 直樹 関口 悟
大河内信弘* 里見 進

家族性高コレステロール血症・ホモタイプは約100万人に1人の遺伝的疾患であり、生後より高度な高コレステロール血症を生じ、四肢関節部の皮膚黄色腫が特徴的である。幼少より重度の動脈硬化性病変をもたらし、20歳未満にて心筋梗塞などが発症し、致死的となる。この疾患に対して肝移植は効果的治療法であり、欧米においては脳死ドナーからの肝移植が行われ、効果を得ている。今回、我々はヘテロタイプの父親をドナーとする家族性高コレステロール血症・ホモタイプの2歳5か月の男児に対する生体肝移植を経験した。術前血清コレステロール値は800mg/dlを超えていた。肝移植後、高脂血症薬の併用も行い、コレステロール値は250-300mg/dlまで低下させることが出来、有効な治療効果を得ることが出来た。現在、移植後43か月を経過し、食事制限も行わず、問題なく成長している。本疾患ホモタイプに対して、ヘテロタイプをドナーとして生体肝移植を行うことは、生体肝移植の機会を増やし、予後の改善に寄与すると考えられる。

はじめに

家族性高コレステロール血症・ホモタイプはLDLレセプター合成酵素の遺伝子異常によって生じ、疫学的に百万人に1人の確率といわれている。本疾患は新生児より高度な高コレステロール血症が認められ、血清コレステロール値は550mg/dl以上に達し、重度の動脈硬化性病変が進行し、20歳未満で心筋梗塞など致死性疾患を来すとされる。本疾患の患者にはLDLレセプター合成酵素が欠落しているため、現在ある高脂血症薬などの薬物療法は効果を認めない。人体の約70%のLDLレセプターが存在していると言われる肝臓を移植することによってコレステロール代謝が改善するため、欧米では脳死肝移植が本疾患の有効な治療法となっている^{1)~6)}。しかし、現在の日本においてドナー不足から脳死肝移植は普及しておらず、生体肝移植が主として行われている。生体肝

移植においてドナーはレシピエントの近親者となることが多いが、本疾患ホモタイプの両親はヘテロタイプである。しかしヘテロタイプであれば薬物療法が有効であり、肝移植後に薬物療法を併用することによって有効な治療法になると考えられた。今回我々は世界で初めて家族性高コレステロール血症・ヘテロタイプの父親をドナーとしてホモタイプの症例に対して生体肝移植を経験したので報告する。

症 例

症例：2歳5か月の男児

主訴：手関節および足関節の皮膚黄色腫

家族歴：両親は健在であるが、高コレステロール血症認め、投薬を受けていた。

既往歴：妊娠、出産に関し特記すべきこと無し。

現病歴：1998年4月出生。生後5か月頃より四肢関節内側に皮膚黄色腫認めた。8か月時に近医にて血清コレステロール値の高値(1,128mg/dl)を指摘された。この後の精査にて家族性高コレステ

<2004年7月28日受理>別刷請求先：白幡 康弘
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1 東北大学大学
院医学系研究科・先進外科学分野

ロール血症・ホモタイプの診断となった。肝移植による治療を勧められ東北大学医学部附属病院・糖尿病代謝科を経て当科を紹介受診となった。

入院時理学所見：身長83cm、体重12.6kg。四肢関節内側に皮膚黄色腫認められた（Fig. 1）。症例の精神的、身体的発育は問題なかった。肝腫大認めなかった。

入院時検査所見：肝機能正常。血清コレステロール値は893mg/dl、LDLコレステロール値は898mg/dlと非常に高いが、中性脂肪は60mg/dl

と正常範囲であった（Table 1）。心電図検査、心超音波検査において異常認めなかった。

遺伝子診断：本症例およびその両親の遺伝的検索では本症例と父親が既知のLDLレセプター合成酵素の遺伝子異常との一致が認められた。母親の遺伝子異常は既知のものと合致せず、明らかではなかった。本症例は臨床的にも家族性高コレステロール血症・ホモタイプと診断された。

治療方針：今回の肝移植に関して、血液型の一一致する29歳のヘテロタイプの父親以外にドナー

Fig. 1 Orange cutaneous xanthomas were observed in the ankles and wrists. Arrows point the xanthomas in the boy's ankles.

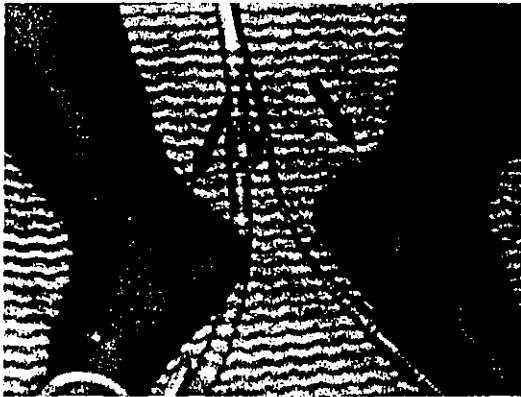


Table 1 Laboratory data on admission

WBC	9,400 /mm ³	BUN	10.0 mg/dl
RBC	497 × 10 ⁴ /mm ³	Cr	0.3 mg/dl
Hb	12.8 g/dl	Na	137 mEq/l
Ht	36.8 %	K	4.2 mEq/l
Plt	21.4 × 10 ⁴ /mm ³	Cl	100 mEq/l
TP	7.4 g/dl	T-CHO	898 mg/dl
Alb	5.1 g/dl	PL	543 mg/dl
T-Bil	0.7 mg/dl	TG	60 mg/dl
D-Bil	0.1 mg/dl	HDL-C	59 mg/dl
GOT	38 IU/l	LDL-C	756 mg/dl
GPT	10 IU/l	PT	90.0 %
ALP	579 IU/l	APTT	31.9 sec.
LDH	602 IU/l	HPT	93.0 %
ChE	390		
AMY	95 IU/l		

Fig. 2 A: Light microscopic examination of the recipient's native liver (HE staining). More than 60% of microvesicular steatosis and high fatty change were observed. B: Electron microscopic examination of the recipient's native liver. Microvesicular steatosis was observed in hepatocytes. No inflammatory changes were observed in Glisson's capsule.

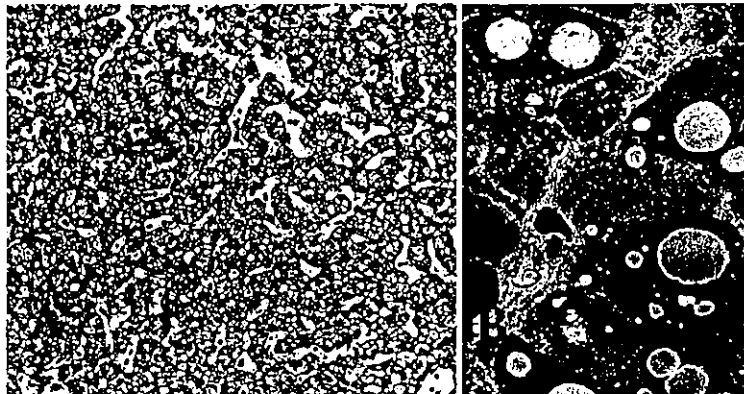
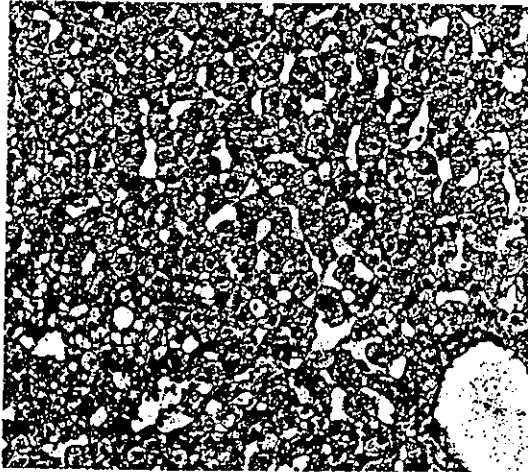


Fig. 3 Light microscopic examination of the graft liver (HE staining). Mild macrovesicular steatosis and slight fatty change < 30% were observed. This graft was suitable for the liver transplantation.



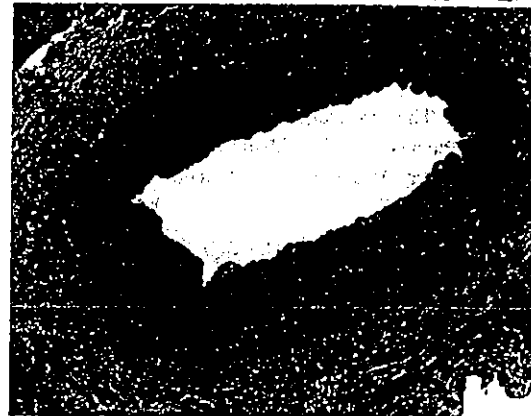
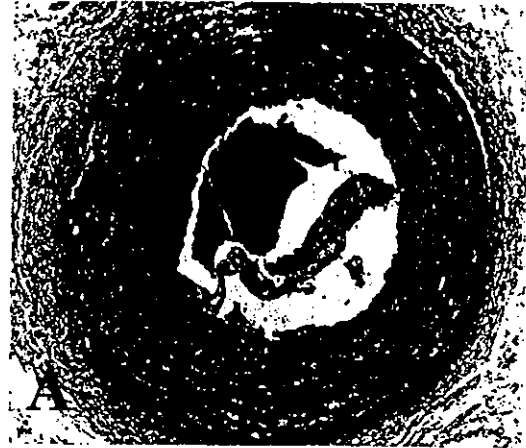
候補はいなかった。ヘテロタイプでも術後に高脂血症薬を投与することで有効な治療になると考えられ、東北大学医学部適応委員会、倫理委員会の承諾を得て父親をドナーとする生体肝移植を行うこととした。

手術：手術前日に本症例の血液粘性を下げるためにLDL吸着を行った。2000年9月19日、生体肝移植手術施行した。ドナーからグラフト（肝外側区域）が摘出され、レシピエントの全肝摘出後、同所性に肝移植が行われた。手術時間10.3時間、術中出血量320mlであった。グラフトはレシピエントの標準肝重量の58%に相当した。

病理所見：本症例の摘出肝の病理所見および電子顕微鏡写真では、60%以上のmicrovesicular-steatosisや高度な脂肪変性が認められた（Fig. 2 A, B）。グラフト肝では脂肪変性は30%未満であった（Fig. 3）。レシピエントおよびドナーの肝動脈の病理所見では高度な動脈硬化性病変は認められなかった（Fig. 4A, B）。

術後経過：術後、免疫抑制剤はプレドニゾンとタクロリムスが投与された。術後の黄疸や肝機能障害は順調に軽快し、約2週間後には正常化した。術後3週目にサイトメガロウイルス感染が認

Fig. 4 Light microscopic examinations of the recipient's (A) and donor's hepatic arteries (B) (Elastic Goldner staining). A : Slight elastic changes (arrows) of the middle membrane were observed. No severe atherosclerotic changes were observed. B : Neither elastic nor atherosclerotic changes were observed.



められたガンシクロピルの投与によって改善した。血清コレステロール値は術後急激に低下し正常化した。経口摂取量が増加するにつれて約400mg/dlまで上昇した。このため、HMG-CoA還元酵素阻害薬のpravastatinを投与し、約270mg/dlまで低下させることができた。術後第78病日に退院した。退院後もコレステロール値の値によってpravastatinを漸増しコントロールを行った（Fig. 5）。2004年4月現在、術後3年7か月を経過したが、肝機能は正常、心超音波検査上問題なく、頸動脈に動脈硬化性病変認めない。

Fig. 5 Plasma cholesterol levels before and after liver transplantation. The plasmacholesterol level before transplantation was > 800 mg/dl. Selective LDL plasma pheresis was performed before transplantation to prevent of postoperative vascular troubles. Immediately after liver transplantation plasma cholesterol decreased to a value within the normal range. The cholesterol level elevated to approximately 400 mg/dl in proportion as the amount of his dietary intake increased. Therefore, the HMG-CoA reductase inhibitor, pravastatin was administered. Then the cholesterol level decreased to approximately 270 mg/dl

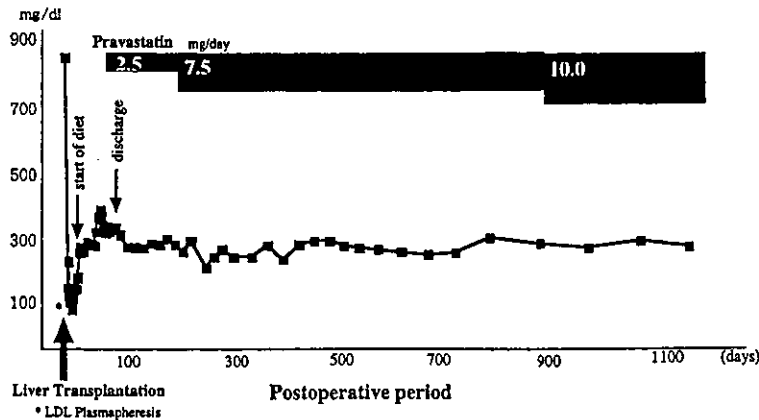


Fig. 6 The resorption signs of the cutaneous xanthomas were evident 6 months after the operation. At present, no cutaneous xanthomas can be detected.



また、順調に成長している。皮膚黄色腫は術後6か月から縮小傾向を示し、現在完全に消失している (Fig. 6)。

考 察

家族性高コレステロール血症は遺伝的疾患であ

り、LDLレセプター遺伝子の変異によって生じる。ホモタイプは高度な高コレステロール血症や皮膚黄色腫が認められ、動脈硬化が生後より急激に進行する。生化学検査上、血清コレステロール値は550mg/dlをこえ、しばしば1,000mg/dlを超える。若年での動脈硬化による心筋梗塞などの血管障害によって致命的となり、20歳以上生存する例はまれである。

現在、一般的には高コレステロール血症に対してHMG-CoA脱水素酵素阻害剤などの高脂血症薬が広く用いられている^{7)~9)}。しかし、本疾患においてはその作用点であるLDLレセプターが欠損しているため、無効である。本邦ではLDL吸着療法が行われ、効果的に血漿コレステロール値をさげることが出来るが¹⁰⁾¹¹⁾、幼児に対しては長期の血管カテーテル管理の問題や、体循環血液量が少ないことによる循環管理の難しさから、継続して行うのは困難である。外科的手技として肝でのコレステロール代謝を変えるために門脈一下大静脈シャントなどもおこなわれてきたが¹²⁾¹³⁾、コレステロール値を十分に低下できるとは言えず、またか

なりの侵襲的手術が必要なことから現在、治療法として用いられていない。また、LDLレセプター合成遺伝子を投与する遺伝子治療も試みられたが¹⁴⁾、十分な成績は得られなかったことやウイルスベクターを用いなければならないことなどから研究も中断している。

人体の約70%のLDLレセプターを占める肝臓を移植することは、本疾患に対して非常に有効な治療法で、効果的に血漿コレステロール値を低下させることが出来、欧米では1984年以降脳死ドナーを用いて行われるようになってきている¹¹⁻⁶⁾。特に動脈硬化病変が進行する前の早期の段階に肝移植を行うことは、不可逆的な心血管の動脈硬化を防ぐことになり、ひいては致死的心筋梗塞などの発症を予防することになる。

現在、日本では脳死ドナーが増加していないこともあり、肝移植の中心は生体肝移植となっている。生体肝移植の場合、ドナーはレシピエントの親、同胞、子供などの近親者とならざるを得ず、しかも、医学的に適合し、自発的意志も必要となるのでドナーは限られてくる。本症例はヘテロタイプの父親以外にドナーに該当するものはいなかった。ヘテロタイプについてはLDLレセプターが約20%は存在し、HMG-CoA脱水素酵素阻害剤が有効である⁷⁻⁹⁾。そこで我々は、動脈硬化性病変が進行していない段階で、ヘテロタイプからの生体肝移植を行い、術後にHMG-CoA脱水素酵素阻害剤を投与することによって有効に血清コレステロール値を低下させることが出来れば、予後を改善できると考え、世界で初めてヘテロタイプの父親をドナーとして生体肝移植を行った。術後、本症例の血清コレステロール値は急激に低下し、正常化した。経口摂取の増加に伴いコレステロール値は400mg/dlまで増加したため、HMG-CoA脱水素酵素阻害剤であるpravastatinの投与を開始し、約270mg/dlまで低下させることが出来た。この後もコレステロール値の増加にあわせてHMG-CoA脱水素酵素阻害剤を増加し、コントロールを行っている。現在、生体肝移植後約3年が経過しているが、術後約6か月頃から皮膚黄色腫の消退傾向が認められ、現在完全に消失している。また

食事制限などもなく、良好な健康状態、成長を維持し、心血管性疾患も認めていない。

今回、我々は家族性高コレステロール血症ホモタイプに対して、ヘテロタイプからの生体肝移植を行った。術後に高脂血症薬の併用を必要であったが、十分に血清コレステロール値を低下させることが出来、有効な治療法であったといえる。また、本症例は近親者のヘテロタイプをドナーにした世界で初めての症例であり、ホモタイプへの肝移植による治療の機会を拡大することが出来たと言える。

文 献

- 1) Etienne S, Laura U, Carl H et al : Liver transplantation for familial hyper-cholesterolemia before the onset of cardio-vascular complications. *Transplantation* 55 : 432-433, 1993
- 2) Revell SP, Noble-Jamieson G, Johnston P et al : Liver transplantation for homozygous familial hypercholesterolemia. *Archives of Disease in Childhood* 73 : 456-458, 1995
- 3) Lopez-Santamaria M, Migliazza L, Gamez M et al : Liver transplantation in patients with homozygous familial hypercholesterolemia previously treated by end-to-side portocaval shunt and ileal bypass. *J Pediatr Surg* 35 : 630-633, 2000
- 4) Starzl T, Bilheimer D, Bahnson H : Heart-liver transplantation in a patient with familial hypercholesterolemia. *Lancet* 1 : 1382, 1984
- 5) Shaw B, Bahnson H, Hardesty R : Combined transplantation of the heart and the liver. *Ann Surg* 202 : 667, 1985
- 6) Bilheimer D, Goldstein J, Grundy S : Liver transplantation to provide low-density-lipoprotein receptors and lower plasma cholesterol in a child with homozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 311 : 1658-1664, 1984
- 7) East C, Grundy S, Bilheimer D : Normal cholesterol levels with lovastatin (mevinolin) therapy in a child with homozygous familial hypercholesterolemia following liver transplantation. *JAMA* 256 : 2843-2848, 1986
- 8) Mabuchi H : Effect of an inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase on serum lipoproteins and ubiquinone-10 levels in patients with familial hypercholesterolemia. *Engl J Med* 305 : 478, 1981
- 9) Illingworth D, Bacon S : Hypolipidemic effects of HMG-CoA reductase inhibitors in patients with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 60 : 33, 1987
- 10) Mabuchi H, Michishita I, Takeda M et al : A new low density lipoprotein apheresis system using

- two dextran sulfate cellulose columns in an automated column regenerating unit(LDL continuous apheresis). *Atherosclerosis* 68 : 19, 1987
- 11) Bambauer R, Schiel R, Klinkmann J et al : Low-density lipoprotein-apheresis in two Patients with extremely elevated lipoprotein levels. *J Clin Apheresis* 11 : 78, 1996
- 12) Starzl T, Putnam C, Chase H : Portocaval shunt in hyperlipoproteinaemia. *Lancet* 2 : 940—944, 1973
- 13) Starzl T, Putnam C, Koep L : Portocaval shunt and hyperlipidemia. *Arch Surg* 113 : 71—74, 1978
- 14) Grossman M, Raper S, Kozarsky K : Successful ex vivo gene therapy directed to liver in a patient with familial hyper-cholesterolemia. *Nat Genet* 6 : 335—341, 1994

Living Donor Liver Transplantation for Homozygous Familial Hypercholesterolemia from a Donor with Heterozygous Hypercholesterolemia

Yasuhiro Shirahata, Naoki Kawagishi, Satoru Sekiguchi,
Nobuhiro Ohkohchi* and Susumu Satomi

Division of Advanced Surgical Science and Technology, Graduate School of Medicine, Tohoku University
Department of Gastrointestinal Surgery, Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba*

Homozygous familial hypercholesterolemia is a rare inherited disease occurring approximately 1 per 1 million people. Severe hyper-cholesterolemia is observed from birth, associated with severe pediatric atherosclerosis, leading to death due to myocardial infarction before the age of 20 years. Liver transplantation is the only effective treatment. We report a 2-year 5-month-old infant with homozygous familial hyper-cholesterolemia who underwent a liver graft from his father, who had the same disease of heterotype. Preoperative plasma cholesterol was >800 mg/dl. After liver transplantation, the recipient's cholesterol level decreased to 250-300 mg/dl using the HMG-CoA reductase inhibitor. At 43 months after transplantation, the patient is doing well and eating freely. The combination of liver transplantation from a donor with heterozygous familial hypercholesterolemia and cholesterol-lowering drugs is effective in treating such patients.

Key words : homozygous familial hypercholesterolemia, living donor liver transplantation, donor with heterozygous familial hypercholesterolemia

[*Jpn J Gastroenterol Surg* 38 : 57—62, 2005]

Reprint requests : Yasuhiro Shirahata Division of Advanced Surgical Science and Technology, Graduate School of Medicine, Tohoku University
1-1 Seiryomachi, Aobaku, Sendai, 980-8574 JAPAN

Accepted : July 28, 2004

生体肝移植における感染症治療の up date

東北大学大学院医学系研究科先進外科学分野

川岸 直樹・藤盛 啓成・里見 進

Naoki Kawagishi
(助手)

Keisei Fujimori
(助教授)

Susumu Satomi
(教授)

はじめに

生体肝移植における感染症治療では、早期診断早期治療が重要であることはもちろんのこと、術前からの感染症対策も重要である。生体肝移植は脳死肝移植とは違い基本的には待機手術であるため、術前において肝臓以外の感染巣の治療、bowel preparation, 小児の予防接種, 大人でも脾臓摘出予定症例では肺炎球菌に対するワクチン接種など、最大限の予防的処置をして移植に臨んでいる(表 1)。また、術前に上気道, 便などの培養検査, 各種ウイルスに対する抗体価検査を行い, 各々の症例での colonization, ウイルス感染の既往を把握しておくことも重要である。このような術前からの感染症に対する準備にもかかわらず, 肝不全状態のレシピエントは易感染性であり, 加えて術中, 術後においては大量の免疫抑制剤により拒絶反応を抑えなければならないことから, レシピエントの感染症罹患率は他の一般外科手術に比べ高率となる。さらに, ひとたび感染症になると致死率も高くなることから, 感染

Surgery Frontier 11(4) : 59-62, 2004

表 1 当科における感染症対策

移植術前

細菌培養：咽頭, 鼻腔, 喀痰, 皮膚, 尿, 便
 ウイルス感染症：HBV, HCV, HIV, HTLV-1, CMV, EBV, HSV, VZV の抗体価測定
 肝臓以外の感染症の治療：齲歯, 痔瘻, 慢性扁桃腺炎, 副鼻腔炎など
 予防接種：ポリオ, 肺炎球菌, 麻疹, 水痘, 流行性耳下腺炎, 結核, ジフテリアなど
 bowel preparation：術前 3 日間ジフルカン™, トブラシン™, カナマイシン™ の経口投与

移植術中, 術後

細菌培養(術中)：吻合腸管の内溶液, 固有肝, 胆汁
 細菌培養(術後)：咽頭, 鼻腔, 喀痰, 尿, 便, ドレーン(週 2 回)
 抗生物質：第二世代セフェムを中心に 5 日程, MRSA にはバンコマイシン™ の点滴静注
 ウイルス感染症(予防)：グロブリン製剤, ゴピラックス™ 投与
 ウイルス感染症(治療)：デノシン™, ホスカビル™, ゴピラックス™, グロブリン製剤投与, CMV には antigenemia 測定が診断, 治療に有用
 真菌(予防)：ジフルカン™, ファンガード™
 真菌(治療)：ジフルカン™, ファンガード™, ファンギゾン™ の点滴静注
 原虫：バクタ™ 内服(予防), ベナンバックス™ 点滴静注(治療)

(文献 1 より改変引用)

症対策は肝移植の周術期管理のメインテーマのひとつである。

近年の抗菌薬, 診断技術の進歩, また, 肝移植が末期肝不全の治療として広く受け入れられてきたことにより比較的状態のいいレシピエントを移植する機会が増えたことで, 周術期の感染症による死亡率は改善の方向にあり数%から 20%前後である²⁾。しかし, 拒絶反応を何度も繰り返す症例や, ABO 血液型不適合移植では, 長期間免疫抑制剤を多量に投与しなくてはな

らない症例があり, 長期においも二律背反である拒絶反応とのバランスを考慮に入れながら感染症に対して厳重な監視が必要となる。

本稿では, 限られた紙面の関係上, 生体肝臓移植の長期管理で問題となる感染症のうち, 致死率の高い EBV (Epstein-Barr virus) 感染症と治療に難渋する HCV 感染症について最近の話題を述べさせていただく。

What's New in SURGERY FRONTIER

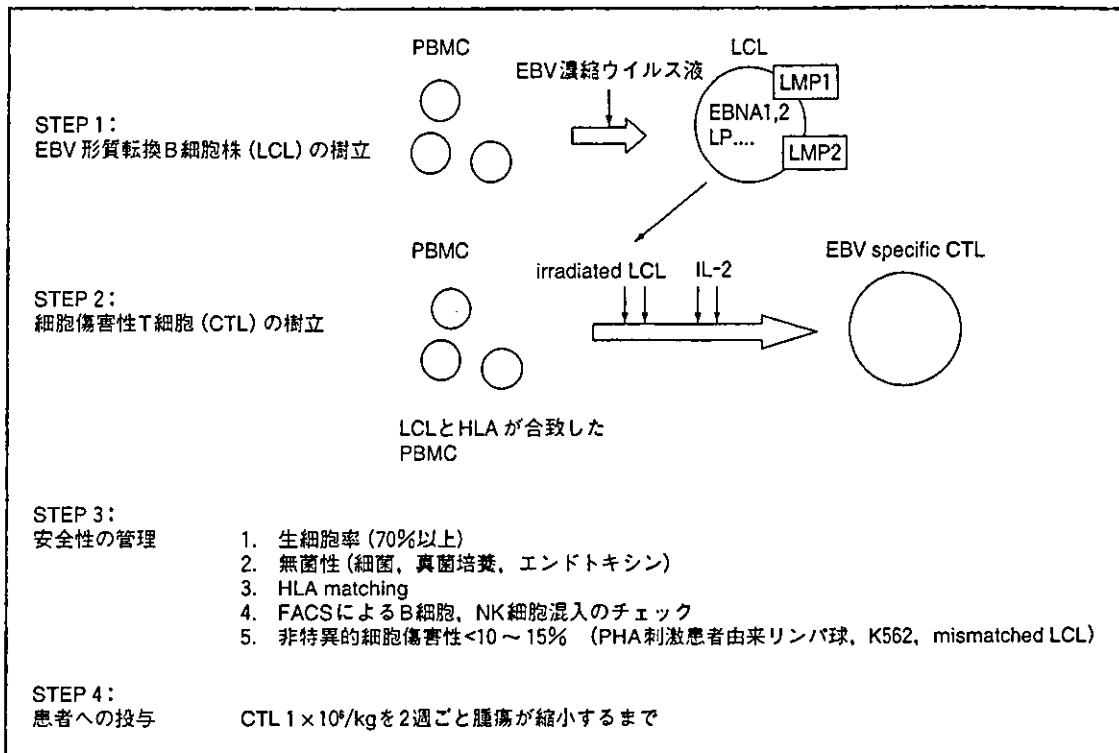


図 1 EBV 特異的細胞傷害性 T 細胞株による PTLD の治療

EBV 特異的細胞傷害性 T 細胞による PTLD に対する治療の準備にはいくつかの段階を経なければならない。まず、第一段階としては EBV 形質転換 B 細胞株 (LCL) を樹立し、第二段階としてこの LCL を用いエフェクターとしての細胞傷害性 T 細胞を増殖させ、第三段階として HLA タイピング、無菌テスト、細胞障害特異性などを経て、患者に投与される。

EBV 感染症

EBV はヘルペスウイルス科に属し、約 80 個の遺伝子をコードしている約 170 キロ塩基対の 2 本鎖 DNA をもっている。EBV の一般的な初感染像は、唾液を介した伝染性単核球症であるが、乳幼児では無症候性であることが多い。EBV は初感染の後、メモリー B 細胞の中で潜伏状態となり終生維持されるが、再活性化も頻繁に起こる。臓器移植における EBV による Posttransplant lymphoproliferative disorder (PTLD) は、本来細胞傷害性 T 細胞に

より排除されるべき EBV 感染 B 細胞が、免疫抑制状態下で異常増殖したために起こると考えられている。PTLD は、移植臓器の種類、年齢によりばらつきはあるが発症率は数%から 20% 前後であり、過去の非常に高い致死率 (40~70%) よりは改善してきているものの、依然として 10~20% の致死率である⁵⁾。EBV 感染症の診断には各種抗体価が用いられるが、必ずしも絶対的指標とはならない。当科では EBV 感染症の診断として初感染の場合、抗 virus capsid antigen (VCA) IgG 抗体が 2,560 倍以上、抗 early

antigen (EA) IgG 抗体が 160 倍以上、real-time PCR 法による EBV-DNA の定量で $\log_{10}\text{PCR}$ が 2.5 以上のいずれか、再感染の場合これら VCA IgG, EA IgG の抗体価が前値の 4 倍以上または $\log_{10}\text{PCR}$ が 2.5 以上を指標としている。また、体表リンパ節の腫脹や画像診断による胸腔内、腹腔内、骨盤腔内リンパ節の腫脹も診断基準のひとつとし、症例によってはリンパ節生検も考慮している。

治療としては、免疫抑制剤の減量または中止、ganciclovir, aciclovir, グロブリン製剤などの抗ウイルス療法、

What's New in SURGERY FRONTIER

化学療法などが行われてきたが決め手になるものはなかった。抗 CD 20 抗体などによる免疫療法が最近注目を集めており、好成績であったとする報告⁹⁾があるが、少数例の報告であり、現在多施設共同研究が行われている¹⁰⁾。このほかの promising な治療法として、EBV 特異的細胞傷害性 T 細胞による治療法があるので紹介する。具体的な細胞株樹立法を図 1 に示すが、まず、第一段階としては EBV 形質転換 B 細胞株 (LCL) を樹立し、無菌テストをする。第二段階としてこの LCL を用いエフェクターとしての細胞傷害性 T 細胞を増殖させ、HLA タイピング、無菌テスト、増殖性レトロウイルス試験、細胞障害特異性などを経て、患者に投与される。骨髄移植においては、数年前からこの方法による治療が行われ成果が報告¹¹⁾されているが、これは PTLD の病変自体がドナー由来であることが多く、それに対する生きた EBV 既感染の細胞傷害性 T 細胞が得やすいことが成功の一因となっている。一方、臓器移植においては、PTLD の病変自体がレシピエント由来であることが多く、免疫抑制状態のレシピエントの細胞では EBV 特異的な細胞傷害性 T 細胞の惹起は難しく、しかも他人の T 細胞を用いるとすると、HLA haploidentical であることが望ましいため、この治療法は困難であった。Haque らは、肝臓、または腎臓移植患者で、免疫抑制剤中止、抗ウイルス剤、抗 CD 20 抗体投与などで効果が無かった 8 例の患者に EBV 特異的細胞傷害性 T 細胞による

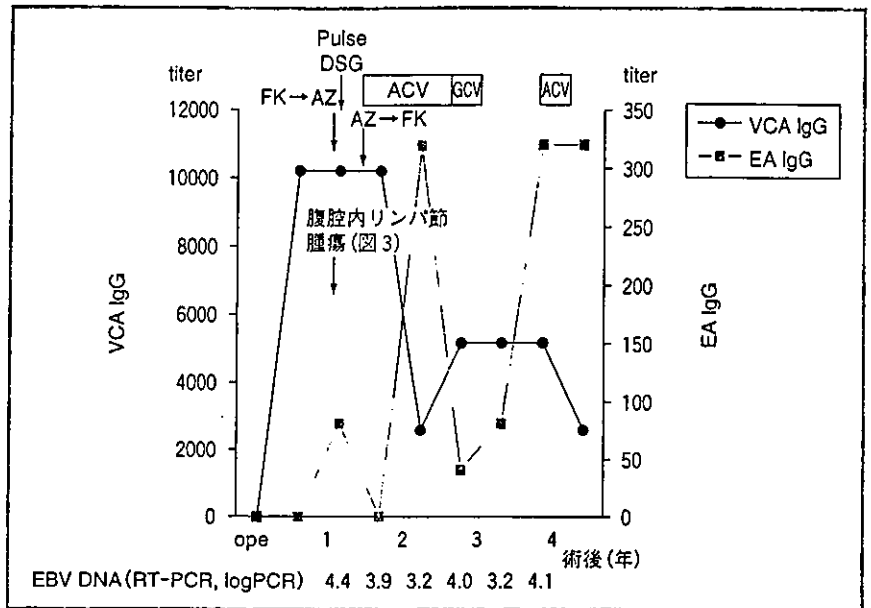


図 2 当科における PTLD の一症例

移植後 1 年で抗体価が上昇し、頸部リンパ節の腫脹、腹部 CT 検査で腸間膜リンパ節の腫脹が認められた。免疫抑制剤の変更によりステロイド抵抗性の拒絶反応をきたしたが、その後 PTLD の進行は認められなかった。

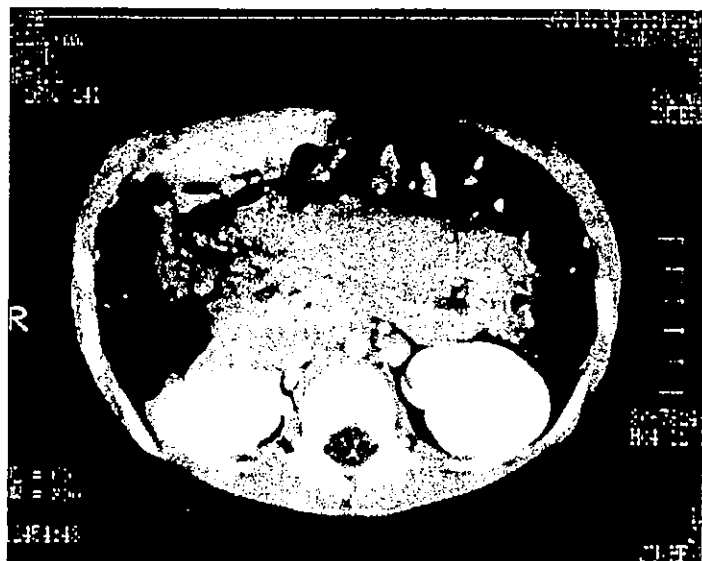


図 3 当科における PTLD の一症例(腹部 CT)

移植後 1 年の腹部 CT 検査で腸間膜リンパ節の腫脹が認められた。その後、腸間膜リンパ節の大きさに変化はなかった。

治療を行った⁹⁾。それによると、3例の完全緩解、1例の部分緩解を得られたとしている。

予防としては、High risk groupの患者に ganciclovir を予防投与し PTLD の発症率を 10% から 5% にできたとの報告⁹⁾もみられるが、その効果については評価が一定ではない。

当科においては、PTLD を 3 例に認めたが、死亡例はでていない。図 2、図 3 に PTLD となった 1 症例を示すが、移植後 1 年経った頃から抗体価が上昇し、頸部リンパ節の腫脹、腹部 CT 検査で腸間膜リンパ節の腫脹が認められた。その後腸間膜リンパ節の腫脹が増強してきたため免疫抑制剤を tacrolimus から azathiopurine に変更した。しかし、急性拒絶反応が起こり steroid pulse, deoxyspergualin (DSG) を使用し、再び tacrolimus に戻して aciclovir, ganciclovir を投与、現在では腸間膜リンパ節の腫脹は進行していない。

HCV 感染症

本邦では成人間の生体肝移植が半数以上を占めるようになり、HCV による肝硬変、肝不全、肝癌のレシピエントは増加の一途をたどっているのが現状である。HCV 症例では、肝移植後ほぼ全例に HCV 再感染が認められる。しかも、その一部は比較的短期間に肝硬変に至ることが知られており、全症例からみると HCV 陽性症例は移植後生存率も優位に低いことが最近のデータで示されている¹⁰⁾。このことから、

移植後の HCV に対する抗ウイルス療法、HCV を増殖させないための免疫抑制療法は、非常に重要であると思われる。しかし、現在までにきわめて有効とされる療法は確認されておらず、今後の検討課題である。

おわりに

肝移植は、肝不全状態の易感染性の患者に対し、大手術をしたあと大量の免疫抑制剤を投与して治療にあたらなくてはならない。それゆえ、生体肝移植においては、術前から感染症に対してさまざまな対策が講じられてきた。しかし、依然として感染症は肝移植術後の生存率を左右する合併症のひとつであり、解決されなければならない問題を多くかかえている。生体肝移植における感染症に対しては、一人一人の患者がどのような危険因子をもっているかをより詳細に把握して早期診断、早期治療することと、長期においてもきめの細かいフォローが必要である。

文 献

- 1) 川岸直樹, 藤盛啓成, 里見 進: 生体肝移植における真菌感染症対策. 日本腹部救急医学会雑誌 24 : 57-65, 2004
- 2) Wajszczuk CP, Dummer JS, Ho M, et al : Fungal infections in liver transplant recipients. Transplantation 40 : 347-353, 1985
- 3) Kusne S, Dummer JS, Singh N, et al : Infections after liver transplantation. An analysis of 101 consecutive cases. Medicine (Baltimore) 67 : 132-143, 1988
- 4) Dummer S, Ho M, Simmons R : Infections in solid organ transplant recipients. Principle and practice of infectious diseases. 4th edition. 2722-2732, Churchill Livingstone, New York, 1995
- 5) McDiarmid SV, Jordan S, Kim GS, et al : Prevention and preemptive therapy of posttransplant lymphoproliferative disease in pediatric liver recipients. Transplantation 66 : 1604-1611, 1998
- 6) Straathof KC, Savoldo B, Heslop HE, et al : Immunotherapy for post-transplant lymphoproliferative disease. Br J Haematol 118 : 728-740, 2002
- 7) Nowalk AJ, Green M : Diagnosis, prevention, and management of Epstein-Barr virus-associated post-transplant lymphoproliferative disorders in organ transplant recipients. Curr Opin Organ Transplant 8 : 276-282, 2003
- 8) Rooney CM, Smith CA, Ng CY, et al : Infusion of cytotoxic T cells for the prevention and treatment of Epstein-Barr virus-induced lymphoma in allogeneic transplant recipients. Blood 92 : 1549-1555, 1998
- 9) Haque T, Wilkie GM, Taylor C, et al : Treatment of Epstein-Barr-virus-positive post-transplantation lymphoproliferative disease with partly HLA-matched allogeneic cytotoxic T cells. Lancet 360 : 436-442, 2002
- 10) Watt KD, Lyden ER, McCashland TM : Poor survival after liver retransplantation : is hepatitis C to blame? Liver Transpl 9 : 1019-1024, 2003

● 特殊病態下の真菌治療—抗真菌薬の選択と使い方

3) 臓器移植後

川岸直樹*1)・里見 進*2)

サマリー

臓器移植は、疾患末期の臓器不全状態または臓器不全に移行すると考えられる患者に対し行われる医療である。したがって、全身状態が極めて悪く、易感染性の患者を対象とすることから、真菌感染症のみならず、あらゆる感染症に対策を講じなくてはならない。加えて、術後においても免疫抑制剤を投与することから易感染状態はさらに続くので、長期にわたって真菌症への注意が必要となる。本稿では、当科において経験した生体肝移植前後での真菌感染症を中心に深在性真菌症の対策と抗真菌薬の使用法について概説する。

キーワード 生体肝移植, 深在性真菌症, 抗真菌薬, 臓器移植

はじめに

臓器移植の中でも生体肝移植は待機手術となることが多いことから、術前からの感染症対策をすることができる。しかし、易感染性の肝不全状態での手術となり、加えて、術中、術後早期においては大量の免疫抑制剤により拒絶反応を抑えることから、患者の感染症罹患率は他の一般外科手術に比べ高率となる。よって生体肝移植においては感染症発症を早期に診断し、治療することが生存率向上のためにも重要であるといえる。

当科では術前からの感染症対策として、各種監視培養検査、各種ウイルスに対する抗体価検査などを行い、移植後の感染症における治療の指標としている。移植後においては、二律背反である拒絶反応とのバランスを考慮

に入れねばならず、特に免疫抑制剤の投与量が多い時期には、感染症の発症予防、早期診断、早期治療を常に念頭に置かなければならない。

真菌感染症の中でも深在性真菌症は、診断が困難であること、致死率が高いことなどから肝移植患者は長期にわたって注意が必要である。施設によっても差はあるが深在性真菌症の発症率は欧米では数%から50%、致死率は50%から80%と報告されている¹⁾。他の臓器移植に比べ、カンジダ属の罹患率が高いのが肝移植の特徴である。

移植前からの対策

臓器移植においては、真菌感染症は他の感染症との混合感染で発症することも多いこと

* 東北大学大学院医学系研究科先進外科学 1) (かわぎし・なおき), 2) 教授 (さとみ・すすむ)

表1 当科における感染症対策

移植術前
監視培養：咽頭，鼻腔，喀痰，皮膚，尿，便
ウイルス感染症：HBV，HCV，HIV，HTLV-I，CMV，EBV，HSV，VZVの抗体価測定
肝臓以外の感染症の治療：齲歯，痔瘻，慢性扁桃腺炎，副鼻腔炎など
予防接種：ポリオ，肺炎球菌，麻疹，水痘，流行性耳下腺炎，結核，ジフテリアなど
bowel preparation：術前3日間フルコナゾール，トブラマイシン，ポリミキシンBの経口投与
移植術中，術後
監視培養(術中)：吻合腸管の内溶液，固有肝，胆汁
監視培養(術後)：咽頭，鼻腔，喀痰，尿，便，ドレーン(週2回)
抗生物質：第2世代セフェムを中心に5日間程，MRSAにはバンコマイシンの点滴静注
ウイルス感染症(予防)：グロブリン製剤，アシクロビル投与
ウイルス感染症(治療)：ガンシクロビル，ホスカーネット，アシクロビル，グロブリン製剤投与
真菌(予防)：フルコナゾール，ミカファンギンの点滴静注，アムホテリシンBシロップによるうがい
真菌(治療)：フルコナゾール，ミカファンギン，ミコナゾール，アムホテリシンBの点滴静注，フルシトシンの経口投与
原虫：ST合剤内服(予防)，イセチオン酸ベンタミジン点滴静注(治療)

(文献2, 3を改変)

から，真菌感染のみならず，細菌，ウイルス，原虫などに対しても術前から対策を行っている^{2,3)}(表1)。

細菌感染症対策としては，術前に鼻腔，口腔，喀痰，尿，便などのフローラをチェックし，MRSAが出ている場合はその除菌，腸管処理をしている。また，小児で移植時に脾摘，または既に脾摘されている例では *Streptococcus pneumoniae* や *Haemophilus influenzae* に対する予防接種を行う。

ウイルス感染症対策としては，移植前に各種ウイルスに対する抗体価を測定することによりハイリスク(ドナーの抗体価が陽性でレシピエントの抗体価が陰性)かどうか把握し，術後ウイルス感染診断の一助にしている。小児例では各種予防接種を施行してからの移植が望ましいが，肝不全の進行により全てを受けられなくとも移植手術を優先に考えている。ウイルス感染症の中でサイトメガロウイルスとエプスタイン・バーウイルスは頻度，重症度からして，どの臓器移植においても注意が必要である。

真菌感染症対策としては，細菌感染症と同様に各種培養検査でコロニーを確認しておく，2ヵ所以上または，真菌の絶対数が多い場合には術前から抗真菌薬を，まずは経口で投与している。フルコナゾール(ジフルカン；FLCZ)，またはイトラコナゾール(イトリゾール；ITCZ)を用いることが多い。その際に注意が必要なのは肝移植前の患者は肝不全状態であることが多く，薬剤の代謝が非常に悪いことが予想され，また薬剤性肝障害により重篤な全身状態となる引き金を引く可能性もあることから，術前の抗真菌薬投与は慎重に行っている。もちろん肝移植予定の患者で臨床所見から明らかに真菌感染症である場合は，十分な血中濃度を維持しなければ真菌感染症の治療は見込まれないことから，副作用の発現に注意しながら抗真菌薬を点滴静注で投与する。

肝移植においては，有熱症状があり画像診断，培養検査等で肝臓以外に真菌感染症があると診断された場合には，その真菌感染症が治癒しない限り移植手術は行わない。また，