

真菌症に対する診断, 治療は進歩しているが, さらなる移植後生存率の向上のためには, 克服されるべき問題点は多い。

文 献

- 1) Singh N : Antifungal prophylaxis for solid organ transplant recipients : seeking clarity amidst controversy. *Clin Infect Dis* 2000 ; 31 : 545-553
- 2) 木内哲也, 田中紘一 : 肝移植後の感染症. 今日の移植 2001; 14 : 150-155
- 3) Paya CV : Fungal infections in solid-organ transplantation. *Clin Infect Dis* 1993 ; 16 : 677-688
- 4) Alexander BD : Prophylaxis of invasive mycoses in solid organ transplantation. *Curr Opin Infect Dis* 2002 ; 15 : 583-589
- 5) Singh N : Fungal infections in the recipients of solid organ transplantation. *Infect Dis Clin North Am* 2003 ; 17 : 113-134
- 6) Wajszczuk CP, Dummer JS, Ho M, et al : Fungal infections in liver transplant recipients. *Transplantation* 1985 ; 40 : 347-353
- 7) Collins LA, Samore MH, Roberts MS, et al : Risk factors for invasive fungal infections complicating orthotopic liver transplantation. *J Infect Dis* 1994 ; 170 : 644-652
- 8) Castaldo P, Stratta RJ, Wood RP, et al : Clinical spectrum of fungal infections after orthotopic liver transplantation. *Arch Surg* 1991 ; 126 : 149-156
- 9) Patel R, Portela D, Badley AD, et al : Risk factors of invasive *Candida* and non-*Candida* fungal infections after liver transplantation. *Transplantation* 1996 ; 62 : 926-934
- 10) Gottesdiener KM : Transplanted infections: donor-to-host transmission with the allograft. *Ann Int Med* 1989 ; 110 : 1001-1046
- 11) Gladdy RA, Richardson SE, Davis HD, et al : *Candida* infection in pediatric liver transplant recipients. *Liver Transplant Surg* 1999 ; 5 : 16-24
- 12) 木内哲也, 田中紘一 : 肝移植と深在性真菌症. 日医真菌会誌 2001 ; 42 : 189-193
- 13) Wade JJ, Rolando N, Haylar K, et al : Bacterial and fungal infections after liver transplantation: an analysis of 284 patients. *Hepatology* 1995 ; 21 : 1328-1336
- 14) Miyazaki T, Kohno S, Koga H et al : G-test, a new direct method for diagnosis of *Candida* infection: comparison with assays for beta-glucan and mannan antigen in a rabbit model of systemic candidiasis. *J Clin Lab Anal* 1992 ; 6 : 315-318
- 15) 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン. 深在性真菌症のガイドライン作成委員会 編
- 16) Hebart H, Loffler J, Reitze H, et al : Prospective screening by a panfungal polymerase chain reaction assay in patients at risk for fungal infections: implications for the management of febrile neutropenia. *Br J Haematol* 2000 ; 111 : 635-640
- 17) 木内哲也, 尾池文隆, 山本栄和 : 移植領域の真菌症. 深在性真菌症治療の現状と今後の展望. 2003 ; 39 : 207~211
- 18) 川岸直樹, 里見 進 : 特殊病態下の真菌治療? 抗真菌薬の選択と使い方. 臓器移植後. 感染と抗菌薬 2004 ; 7 : 413-417
- 19) Winston DJ, Pakrasi A, Busuttill RW, et al : Prophylactic fluconazole in liver transplant recipients : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1999 ; 131 : 729-737
- 20) Lumbreras C, Cuevas-Mons V, Jara P, et al : Randomized trial of fluconazole versus nystatin for prophylaxis of *Candida* infection after liver transplantation. *J Infect Dis* 1996 ; 174 : 583-588
- 21) Tollemar JG : Fungal infections in solid organ transplant recipients. Bowden RA, Ljungman P, Paya CV, Eds. *Transplant infections* Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1998 : 339-350

Fungal infections in liver transplantation

Hideya Kamei, Tetsuya Kiuchi

Department of Transplantation Surgery, Nagoya University Hospital

Although fungal infections are not so common compared with bacterial or virus infections in the solid-organ transplantation, these result in a high mortality. Liver transplantation is one of the transplant fields where invasive mycosis is frequently encountered. A characteristic feature of the fungal infections in liver transplant recipients is the high incidence of preceding occult infection, often from the pretransplant period. Although the specificity is not so high, peritransplant screening culture for fungi is a good prognostic parameter. Plasma β -D-glucan is also very useful in the decision for preemptive treatment. In the treatment for fungal infections after liver transplantation, avoidance of excessive antibiotics and/or immunosuppressants, removal of catheter, stability of graft function, and a high index of suspicion are important.

Ⅲ 感染対策

移植に伴う感染症；肝移植患者における感染対策

The management of infection in liver transplant recipients

長井 俊志* 藤本 康弘* 山本 栄和* 亀井 秀弥*
須田竜一郎* 合田 良政* 木内 哲也**

Shunji Nagai, Yasuhiro Fujimoto, Hidekazu Yamamoto, Hideya Kamei, Ryuichiro Suda, Yoshimasa Gouda and Tetsuya Kiuchi

◆key words：臓器移植，肝移植，術後感染症，周術期管理

はじめに

臓器移植患者は術前状態不良であることが多く、術前より immunocompromised host と考えられる。また、術後免疫抑制を必要とするため、より綿密な感染対策が必要となる。ここでは肝移植術後感染症を中心に、その術前対策と術後発症時の特徴、診断と治療につき述べる。

肝移植患者における感染症の特徴

肝移植における免疫抑制療法は、ステロイドと calcineurin inhibitor であるタクロリムスもしくはシクロスポリンの併用が中心であるが、最近ではステロイド減量中止を早める傾向にあり、ステロイドを使用しない症例もある。このような免疫抑制状態であることに加えて、肝移植では感染免疫の中心となる肝臓自体を移植するため、移植により置換された肝が患者体内で安定して機能し始めるまでは、より immunocompromised host の状態であることを十分に考慮する必要がある。また移植患者では感染が存在しても発赤、腫脹、疼痛といった臨床所見を欠いている場合や、CRP などの炎症反応の上昇がはっきりしない場合も存在する。このため移植後感染症の診断はしばしば困難であり、発見が遅れることで重症化してしまう可能性もある。このため抗菌薬、抗ウイルス薬の治療的投与のみならず、予防的投与や先取りの治療が必要となることも多い。

また、感染症の種類により、おおまかに術後発症しやすい時期があるため、これを参考に時期に応じ

感染症頻度

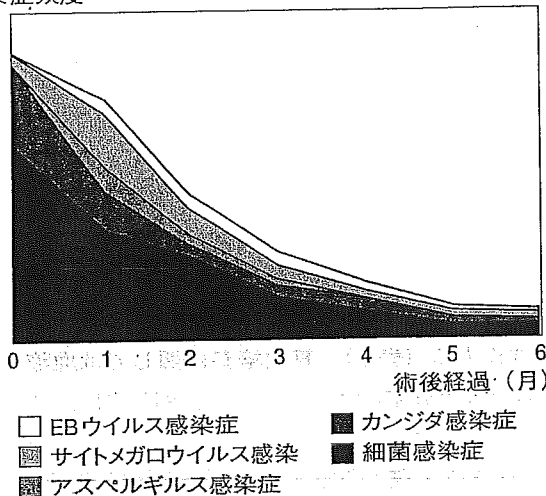


図1 肝移植後感染症のタイムテーブル

て感染対策を行う (図1)。

術前スクリーニング

移植患者は術前術後にわたり immunocompromised host であるため、術前のスクリーニングにより潜在的感染源を同定しておくことが必須となる。

1. 細菌感染スクリーニング

口腔内、尿路、気道につきそれぞれ培養検査、頭部 CT、胸部 CT などにより感染スクリーニング診断を行う。とくに齲歯や副鼻腔炎などの感染巣は見逃されやすいので、注意が必要である。感染巣に対しては術前に治療を行い、落ち着いた段階で移植を行うことが原則である。また肝硬変患者では特発性細菌性腹膜炎 (spontaneous bacterial peritonitis; SBP) の診断や、過去の結核なども含めた過去の感染既往なども十分に評価する必要がある。SBP が存在する場合は第三世代セフェムによる治療を開始

* 名古屋大学大学院医学系研究科内分泌・移植外科学
** 同教授

する。腹水所見によって好中球の減少と培養の陰性化を確認のうえで移植手術を予定するが、いったん軽快したと思われた後に移植術中に腹膜炎所見の遷延を認めることも珍しくない。

また結核に関しては抗酸菌培養や結核菌 PCR を行い、画像診断とあわせて活動性結核であることを否定する必要がある。結核既往のある患者やツベルクリン反応陽性患者に対する臓器移植後のイソニアジドの予防投与に関しては、欧米の報告ではこれを奨める報告がされている²⁾。ただし肝移植レシピエントについてはイソニアジドによる肝障害の頻度が高いとされているため、この点を考慮しわれわれの施設では、肝移植レシピエントに対する移植後イソニアジド予防投与は行っていない。ただし移植後の再活性化は常に念頭に置く必要がある。

2. 真菌感染スクリーニング

真菌感染スクリーニングに関しては臨床所見、画像診断、真菌培養、血清 (1→3)-β-D-グルカン値を参考にする。真菌感染の危険因子をもつ患者に対しては、抗真菌薬予防投与に関して総合的に判断する必要がある (表1)。真菌培養に関しては血液培養陽性例など確定診断を得たものに関しては、これが改善するまでは移植手術を行うことはできない。しかし喀痰や便などからの真菌培養陽性例は、多くの場合 colonization と考えられるためとくに対処の必要はないが検出部位が複数に及ぶ場合は、移植後感染の際に強く疑う根拠となる。

3. ウイルス感染スクリーニング

移植後ウイルス感染の原因として、主にサイトメガロウイルスと EB ウイルスがあげられる。成人症例ではほとんどの場合これらのウイルスに既感染であるが、小児症例では未感染であることがある。この場合ドナーが既感染者であると、ドナー由来ウイルス感染症を発症する危険性がある。このため術前にドナーとレシピエントそれぞれについてウイルス抗体のスクリーニングを行う。ドナー陽性、レシピエント陰性という症例では抗ウイルス薬の予防投与を奨める報告もされている³⁾。

移植後感染症の特徴と診断治療

1. 細菌感染症

肝移植手術は長時間手術であり輸血量も多く、術後も気管挿管期間が長くなる傾向がある。ま

表1 術後真菌感染発症の術前危険因子

1.	術前発熱患者
2.	術前抗生物質投与
3.	術前ステロイド投与
4.	Child-Pugh score 高値
5.	呼吸器疾患の既往
6.	術前真菌培養陽性

た術前から何らかの感染症治療を行っている症例もある。これらは術後細菌感染の危険因子となる。

過去の報告例をみると、肝移植後細菌感染症の罹患率は33~68%でありその死亡率は13~77%とされている⁴⁾。また細菌感染症を発症する時期は、術後1カ月以内の早期が多い。起炎菌は *Staphylococcus aureus*, *coagulase-negative staphylococcus*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* などのグラム陽性球菌や *Pseudomonas aeruginosa*, 腸内細菌などのグラム陰性桿菌が一般的である。感染部位として多いのは肺、胆道、腹腔内、尿路であり敗血症としての発症も多い。形式は一般腹部手術後の細菌感染症と同様であるが、頻度は非常に高い。一方で中枢神経系感染症はまれである。表2⁵⁾に感染部位と主な起炎菌を示す。

細菌性感染症の治療方針は他の領域と大きく異なるものではなく、塗抹鏡検、培養検査結果をもとに十分量の抗菌薬を十分期間使用することが肝要である。抗菌薬それぞれの特性を十分理解したうえで、感染部位に合わせて選択し使用することが重要である。

以下、主な感染部位別にその特徴と診断治療につき述べる。

1) 敗血症

グラム陽性球菌、グラム陰性桿菌いずれも起炎菌となりうる。カテーテル感染症が一般的であるが肺炎や胆管炎、腹腔内感染からの播種性感染による場合もある。移植患者における敗血症による死亡率は13~36%と高率なので、早急な対応と十分な治療が必要である⁴⁾。具体的にはカテーテル類の抜去と、血液培養結果を得るまでは広域選択性抗菌薬を使用する。カテーテル感染症の可能性が高い場合はとくに MRSA が原因となる可能性があり、欧米ではバンコマイシン (VCM) を加えて治療を開始することを奨める報告もあるが一般的ではない⁶⁾。培養結果が判明した段階で必要ならば感受性のある抗菌薬に変更する。投与期間は解熱後からさらに2週間を原則とされている。明らかなカテーテル感染では若

表2 肝移植患者における主な細菌感染起炎菌

敗血症	呼吸器感染	腹腔内感染	尿路感染
Enterobacteriaceae <i>Pseudomonas aeruginosa</i> GNS (coagulase-negative Staphylococcus) <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Enterococcus</i>	Enterobacteriaceae <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Staphylococcus aureus</i>	Enterobacteriaceae <i>Enterococcus</i> <i>Bacteroides</i> spp. <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Klebsiella</i>	Enterobacteriaceae <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Enterococcus</i> <i>Escherichia coli</i>

干投与期間短縮が可能と考えている。ただし解熱したからといって抗菌薬を中止すると、潜在的な感染源が残存していることがあり、感染再燃の危険性があるため移植患者ではとくにこの点に留意する必要がある。

また、カテーテル感染症予防のため、われわれの施設では中心静脈カテーテルは1週間に1度の新しい部位からの差し替えを原則としている。この他にも術後2～3日目から経腸栄養を導入することにより、中心静脈カテーテルは可及的速やかに抜去するよう心がけている。経腸栄養は腸管由来感染症の予防にも有効と考えている。

2) 呼吸器感染症

肝不全患者の呼吸器感染症の主原因は血行性感染や胸水貯留による拡張障害に伴う経気道感染である。これを予防するため、われわれは抜管後無気肺や胸水貯留を認める症例には、積極的に非侵襲性陽圧換気を導入し、呼吸器合併症の予防に努めている。また、術前肝性脳症を発症している患者や、術後長期挿管患者は誤嚥を起こす危険性が高い。そのような場合は、術後早期に *Pseudomonas aeruginosa* や *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* による肺炎を発症し、しばしば重症化する。このため術後早期の呼吸器感染の起炎菌同定には、術前の監視培養が有効である。ただし、抗菌薬投与に関しては原則として治療として行うべきであり、術前感染のない段階から抗菌薬の全身投与を行うことは、耐性化獲得や真菌感染発症の引き金となるため避けるべきである。

また、移植患者の市中肺炎リスクについては免疫抑制薬が減量できない症例で高くなる。このような場合、術後数カ月以上経過してから発症する。この場合は *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma* などが起炎菌となるが、この時期の肺炎はサイトメガロウイルス肺炎や侵襲性肺炎スベルギルス症、カリニ肺炎などウイルス、真菌、原虫による肺炎の可能性も考慮しなければならない。

3) 腹腔内感染症

腹腔内感染症には腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆管炎、肝膿瘍などがあげられる。なんらかの腹腔内感染症は肝移植患者の30～50%に発症する⁴⁾。起炎菌は Enterobacteriaceae, *Enterococcus*, *Bacteroides*, *Staphylococcus aureus* などがあげられるが、*Candida* 属により肝膿瘍、腹膜炎が発症することもある。

胆管吻合部には胆管チューブを留置することが多く、留置期間も長期にわたる。とくに胆管空腸吻合を行った症例は、腸管からの上行性感染を引き起こす可能性があり、胆管胆管吻合を行った症例と比較して胆管炎の発生率が高い⁷⁾。また、術後の胆管合併症を併発した症例では、経皮経肝胆管ドレナージや、内視鏡的胆管ドレナージを必要とすることがある。このような症例では胆管炎発症の危険性が高く注意が必要である。

胆道閉鎖症のため肝移植を施行する場合、以前に肝門部空腸吻合術を施行されていることが多い。これらの症例では吻合部から分離される細菌が術後、腹腔内膿瘍や胆管炎の起炎菌となるため、あらかじめ培養検査を行い、より有効な治療につなげるべきである。

2. 真菌感染症

肝移植後真菌感染症は1980年代の米国の報告では患者の約40%に発症するとされているが、われわれの施設での統計では過去2年間、35例中明らかな真菌感染を発症したものは *Candida albicans* によるカンジダ血症を発症した1例のみであった。以下主な真菌感染症についてその特徴と診断治療につき述べる。

1) カンジダ感染症

Candida による感染症は移植後1カ月以内が多く真菌感染症の原因菌として70～80%を占める。その原因種は *C. albicans* (78%), *C. tropicalis* (8%), *C. glabrata* (7%), *C. parapsilosis* (5%), *C. lusitanae* (1%) と報告されている⁴⁾。深在性真菌症としてカンジダ血症、尿路感染症、肝膿瘍、脾膿瘍、

胆管炎、腹膜炎の原因となる。*Candida* 属による肺炎は一般的ではない。

・診断

発熱、全身の倦怠感などであるが非特異的である。血液培養、尿培養、腹水培養などで *Candida* が検出され、臨床所見と一致すればカンジダ感染症と判断してよいだろう。しかし、培養では検出されないことも多く、血液培養を除いて、colonization との鑑別も困難であり診断に苦慮することが多い。そのため、血清 (1→3)-β-D-グルカン値も参考にすることでかなり信頼できる診断をつけることができると考えている。術後ハイリスク症例では血清 (1→3)-β-D-グルカン測定を定期的に行い、真菌感染の発症に注意する。血清 (1→3)-β-D-グルカンについては臨床症状を伴わない単発で軽度の上昇に鋭敏に反応する必要はない一方で、真菌感染症の早期に上昇しない例、さらに偽陽性もあることに十分留意する。確定診断を得ることが困難な場合が多く、実際は先取的に治療開始する方針としている。

・治療

C. albicans がもっとも多いことから、感受性の高いフルコナゾール (FLCZ)、もしくはイトラコナゾール (ITCZ) 投与が原則となる。重症者に対してはミカファンギン (MCFG) やボリコナゾール (VRCZ)、アムホテリシン B (AMPH) の投与を考慮する。*C. glabrata* に関しては FLCZ への耐性化が問題となるため、*C. glabrata* が証明された段階、もしくは FLCZ に反応しないと判断された段階で MCFG、VRCZ、AMPH への変更を考慮する必要がある⁹⁾¹⁰⁾。ただし AMPH による腎障害に十分注意するべきであり、この点を考慮し最近では使用頻度が減ってきている。

2) アスペルギルス感染症

移植後真菌感染の約15～20%であり、発症時期は術後2～6週に多いとされている⁹⁾。起病菌種は *A. fumigatus* がもっとも多く、感染部位は呼吸器を中心に播種性となることが多い。中枢神経に及ぶこともあり、その場合は予後不良である。

・診断

培養検査での *Aspergillus* 検出率は低く、診断には肺野条件の胸部 CT が有用である。肺アスペルギルス症は CT で特徴的な浸潤影を呈する。血清 (1→3)-β-D-グルカンは感染徴候が明らかになると同時に上昇することが多い。すなわち血清 (1→3)-β-D-グルカン陰性は感染の可能性を除外する根拠としては弱く、やはり X 線、CT による綿密な

評価が重要となる。中枢神経アスペルギルス症は播種性感染と考えられるが、血液培養陽性となる症例はまれである。診断には頭部 CT により膿瘍を認めた場合に疑う必要がある。*Aspergillus* 感染による頭蓋内出血や梗塞により発症することもある。

・治療

侵襲性アスペルギルス症と判断された場合、以前は AMPH が first choice であったが現在では MCFG や VRCZ が有用と報告されている¹⁰⁾。一般的に予後は非常に悪く死亡率は78～98%であるが、MCFG、VRCZ の登場で改善が期待されている。

3. ウイルス感染症

移植後ウイルス感染の原因には種々のウイルスがあげられるが、ここではサイトメガロウイルスと Epstein-Barr (EB) ウイルスにつき述べる。

1) サイトメガロウイルス

移植後ウイルス感染の原因としてもっとも多く、レシピエントの20～30%が感染発症する。感染経路はドナーもしくは輸血による移行感染、再燃、初感染である。このなかでサイトメガロ抗体陽性ドナーから陰性レシピエントへの移行感染がもっとも多いと報告されている¹¹⁾。発症時期は術後3～8週間後が多い。発症形式は肝炎、肺炎、腸炎、腹膜炎などが一般的である。

・診断

原因のはっきりしない発熱、肝機能異常、肺炎症状、消化管出血や下痢などの腸炎症状で発症する。血液検査で白血球減少、リンパ球増多、異型リンパ球の出現、血小板減少を認める。肝生検により核内封入体の証明や、胸部 X 線、CT による肺炎像の証明、消化管内視鏡による腸管粘膜潰瘍の証明などの臨床所見に、血液、腹水を検体としたサイトメガロウイルスアンチゲネミア測定やサイトメガロウイルス PCR を行い、これらの結果を参考にして総合的にサイトメガロウイルス感染を診断する。このようなアンチゲネミア測定、PCR により早期診断が可能となってきたため、有症状のサイトメガロウイルス感染の頻度はかなり減少してきている。

・治療

拒絶反応を合併した場合、予後悪化につながるため、免疫抑制薬投与量の減量は軽度にとどめる。静注用ガンシクロビル 5 mg/kg を12時間ごと、2週間投与する。副作用として白血球減少、血小板減少に注意する。重症例には高サイトメガロウイルス抗体価グロブリンを投与する。われわれの施設では、

治療効果判定をPCRにて行っている。

また、サイトメガロウイルス抗体陰性レシピエントや、不適合移植により強力な免疫抑制を必要とする症例ではガンシクロビル30-90mg/kg/dayの投与を行うことで、サイトメガロウイルス感染のリスクを下げる事ができる³⁾¹²⁾。

2) EBウイルス

感染経路はサイトメガロウイルスと同じく、移行感染、再燃、初感染である。EBウイルス感染ではpost transplant lymphoproliferative disorder (PTLD)が問題となる。これは免疫抑制薬によるTリンパ球抑制が、Bリンパ球系の異常増殖を引き起こす病態である。

・診断

感染を起こしても無症状であることも多いが、通常、発熱、リンパ節腫脹、咽頭炎、脾腫などの症状を呈する。血液検査にて白血球減少、血小板減少、異型リンパ球出現を認める。EBウイルスPCRが診断に有効である。PCRはPTLD発症の予測にはならないとされているが、発症の予防を可能するとともに治療効果判定にも有用とされている¹³⁾¹⁴⁾。

・治療

免疫抑制薬の減量、重症例では中止が必要である。アシクロビル30-90mg/kg/dayの投与を行う。PTLDに対しては抗癌薬投与が必要となることもある。抗CD20抗体であるリツキシマブ投与が有効とも報告されている¹⁵⁾。

まとめ

以上、肝移植を中心に移植後気をつけるべき感染症につき解説した。感染症の種類は多岐にわたり、診断が困難であることも多い。このため、移植患者では術後経過における微細な変化を見逃すことなく、きめ細かい対応をとることで、重大な感染症を未然に防ぐことがもっとも重要である。

【文献】

- 1) Kiuchi T, Tanaka K: Invasive mycosis in liver transplantation. *Jpn J Med Mycol* 42: 189-193, 2001.
- 2) Singh N, Paterson DL: Mycobacterium tuberculosis infection in solid-organ transplant recipients: Impact and implications for management. *Clin Infect Dis* 27: 1266-1277, 1998.

- 3) Winston DJ, Wirin D, Shaked A, et al: Randomised comparison of ganciclovir and high dose acyclovir for long-term cytomegalovirus prophylaxis in liver-transplantation recipients. *Lancet* 346: 69-74, 1995.
- 4) Holt CD, Winston DJ: Infection after transplantation. In: Busttil RW, Klintmalm GK, eds. *Transplantation of the Liver*, 2nd ed. Elsevier Saunders, Philadelphia, 2005, pp 968-994.
- 5) Wade J, Ronaldo N, Williams R: The significance of aerobic gram-negative bacilli in clinical specimens following orthotopic liver transplantation. *Liver Transplant Surg* 4: 51-57, 1998.
- 6) Mermel LA, Farr BM, Sherertz J, et al: Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis* 32: 1249-1272, 2001.
- 7) Budak ME, Porayko MK, Krom RA, et al: Complications of liver biopsy in liver transplant patients: Increased sepsis associated with choledochojejunostomy. *Hepatology* 14: 1063-1065, 1991.
- 8) Slavin MA: The epidemiology of candidemia and mould infections in Australia. *J Antimicrob Chemother* 49 (Suppl, S1): 3-6, 2002.
- 9) Zaoutis TE, Greves HM, Lautenbach E, et al: Risk factors for disseminated candidiasis in children with candidemia. *Pediatr Infect Dis J* 23: 635-641, 2004.
- 10) Herbecht R, Denning DW, Patterson TF, et al: Variconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl Med J* 347: 408-415, 2002.
- 11) Winston DJ, Emmanouilides C, Busuttill RW: State-of-the-art clinical article: Infection in liver transplant recipients. *Clin Infect Dis* 21: 1077-1089, 1995.
- 12) Seu P, Winston DJ, Holt CD, et al: Long-term ganciclovir prophylaxis for successful prevention of primary cytomegalovirus disease in CMV-seronegative liver transplant recipients with CMV-seropositive donors. *Transplantation* 64: 1614-1617, 1997.
- 13) Sheenstra R, Verschuuren EAM, Haan A, et al: The value of prospective monitoring of Epstein-Barr virus DNA in blood samples of pediatric liver transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 6: 15-22, 2004.
- 14) Matsuoka T, Yokoi A, Egawa H, et al: Significance of serial real-time PCR monitoring of EBV genome load in living donor liver transplantation. *Clin Transplant* 16: 107-112, 2002.
- 15) Hurwitz M, Desai DM, Cox KL, et al: Complete immunosuppressive withdrawal as a uniform approach to post-transplant lymphoproliferative disease in pediatric liver transplantation. *Pediatr Transplant* 8: 267-272, 2004.

量を減少させ、その効果はインターフェロン (IFN) α と同等とされている²⁾。またこの抗 HCV 作用については、C 型慢性肝炎患者を対象とした治療成績でも IFN 単独投与に比べ IFN + シクロスポリン併用で良好な成績が報告されており³⁾、今後、肝移植後の C 型肝炎再発予防への応用が期待される。

文献

- 1) Angulo P : Nonalcoholic fatty liver disease. N Engl J Med 346 : 1221-1231, 2002
- 2) Watashi K, Hijikata M, Hosaka M, et al : Cyclosporin A suppresses replication of hepatitis C virus genome in cultured hepatocytes. Hepatology 38 : 1282-1288, 2003
- 3) Inoue K, Sekiyama K, Yamada M, et al : Combined Interferon alpha2b and cyclosporin A in the treatment of chronic hepatitis C ; controlled trial. J Gastroenterol 38 : 567-572, 2003

(須郷広之, 川崎誠治)

トピックス

肝移植と肝炎ウイルス (B 型, C 型)

肝不全および肝細胞癌に対しての肝移植は、現在では重要な治療選択肢の 1 つとなってきた。わが国では肝硬変の原因として B 型, C 型の肝炎ウイルスが約 80% を占め、その再発対策は移植後の予後を左右する重要な鍵である。肝移植と肝炎ウイルス対策の現況, 問題点, および今後の展望について述べる。

■ B 型肝炎

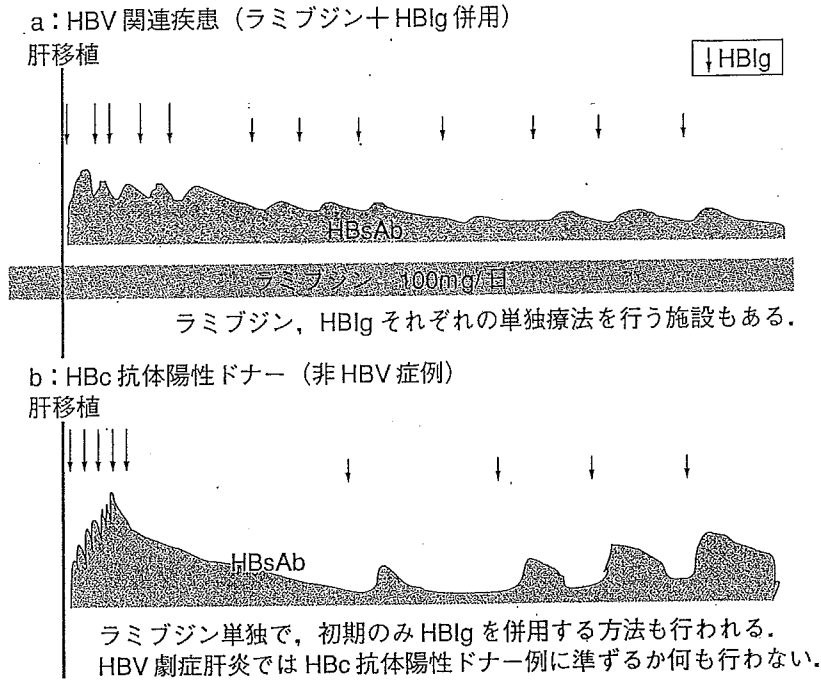
B 型肝炎ウイルス (HBV) による末期肝不全への肝移植初期の頃には、HBV に対する対策がなされていなかったため、90% 以上の患者でウイルス血症が再発した。なかには fibrosing cholestatic hepatitis と呼ばれる、数か月で線維化と黄疸が進行し、移植肝不全に至る予後不良の病態があることから、B 型肝炎に対する肝移植そのものが相対的禁忌とされていた。

その後、術中肝臓が摘出された無肝期に抗 HBs 高力価免疫グロブリン (HBIg) を 10,000 単位程度投与し、術後は血中 HBs 抗体価が一定の高濃度が保たれるように HBIg を追加投与していく、HBIg 単独投与による予防策が取られるようになり、飛躍的に HBV における肝移植症例の予後が改善された。しかし、実際は 30% 程度に breakthrough hepatitis と呼ばれる肝炎の再発が認められる。現在では、血中ウイルスの陰性化を目指し、抗ウイルス薬であるラミブジン (lamivudine) を術前に期間を限定して投与し、術後は HBIg 投与と併用して継続するラミブジンと HBIg の併用療法が導入され (図 V-93a)、再発率は 0~10% と激減している。一方わが国では、HBs 抗原陰性かつ HBc 抗体陽性のドナーがまれならずみられ、それらのドナー肝内に HBV DNA が残存するため、非 B 型肝炎患者への移植でも無対策では高率に HBV が再活性化する。そこで、HBIg 単独, ラミブジン単独, あるいは併用療法が行われ、有効性が示されている (図 V-93b)。HBV 劇症肝炎では、自然免疫を獲得することも多いが、いずれかの予防を行わないと、一部に再燃をきたす症例が存在する。

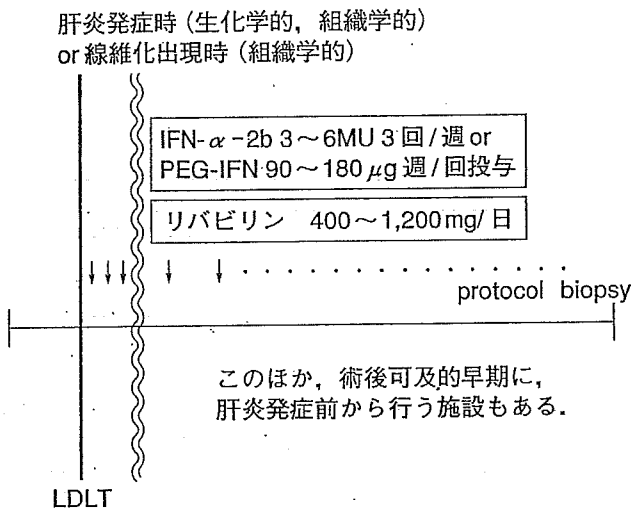
問題点として、術前のラミブジン投与期間が長くなる場合、その耐性株である YMDD 変異株が出現すること、また、HBIg は保険外使用となり、高額 (1,000 単位で 4 万円程度) の経済的負担を長期間必要とすることが挙げられる。最近では、術後一定期間の後免疫抑制剤が減量できた時点で、HBV ワクチンによる能動免疫による、HBIg からの離脱と長期にわたる抗体獲得の試みが始められており、今後医療経済的見地からも重要視されていくであろう。

■ C 型肝炎

C 型肝炎ウイルス (HCV) による肝硬変は、従来移植後の予後が比較的良好とされていたが、最近 C 型肝炎に対する肝移植が増加するにつれ、深刻な問題点が浮かび上がってきている。HCV のウイルス血症は移植後ほぼ全例で再発、そのう



図V-93 肝移植術後における HBV 再感染対策



図V-94 肝移植術後 HCV 再発に対する対策

この 60~80% の症例が慢性肝炎, 10~30% が 5 年で肝硬変に至り, 自然感染 (25~30 年で 25% が肝硬変) と比較しても進行が早い。また, cholestatic HCV recurrence と呼ばれる移植後数 % から 10% 程度に発生する予後不良の病態があり, 患者の移植時の状態, および拒絶治療としての大量ステロイドなどがその危険因子とされている。

移植後はウイルス量が術前の数倍から数百倍に増加する例が多いが, ウイルス量と病態の進行と

の関連が指摘されており, これをいかに減らすかがポイントである。現在では移植後再発の治療として, IFN+リバビリン (ribavirin) の併用療法が主流である (図V-94)。治療開始のタイミング, 抗ウイルス薬の投与量と期間は, 各施設で種々のプロトコルが用いられている。治療開始時期として, 移植後可及的早期, トランスアミナーゼの上昇を確認してから, 組織学的に肝炎もしくは線維化を確認してからなどさまざまであるが, いずれにせよまだ十分満足な成績が得られていない。

移植後 C 型肝炎の再発は肝酵素正常例でも認められるため, protocol biopsy の必要性が重視されてきている。またわが国でも認可される予定の PEG-IFN とリバビリンの併用は, 今後効果が期待される治療ではある。症例の選択および安全性を考慮しながらの移植前 IFN 投与によるウイルス減量の試みも行われている。

移植後の肝炎ウイルス対策についての検討はまだ緒についたばかりである。今後肝移植後に起こる病態をよく理解しながら, これら移植後ウイルス感染に対する臨床的, 分子生物学的, 免疫学的

なアプローチが待たれる。

文献

- 1) Vulgas HE, Dodson ES, Rakela J : A concise update on the status of liver transplantation for hepatitis B virus ; The challenges in 2002. *Liver Transpl* 8 : 2-9, 2002
- 2) Samuel D : Liver transplantation and hepatitis B

virus infection : the situation seems to be under control, but the virus is still there. *J Hepatol* 34 : 943-945, 2001

- 3) Gane E : Treatment of recurrent hepatitis C. *Liver Transpl* 8 : S28-S37, 2002
- 4) Neuberger J : Treatment of hepatitis C virus infection in the allograft. *Liver Transpl* 9 : S101-S108, 2003

(石上雅敏, 木内哲也)

肝臓は、人間の最大の臓器であり、全身の血液をろ過し、栄養を供給し、老廃物を排泄する重要な役割を担っている。肝臓の疾患は、世界的に増加傾向にあり、特に慢性肝炎、肝硬変、肝臓癌の増加が懸念されている。

慢性肝炎は、長年にわたって持続する肝臓の炎症であり、肝臓の機能を徐々に低下させる。慢性肝炎の原因は、主にウイルス感染（B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス）と肥満、アルコール摂取、薬剤使用などである。

肝硬変は、慢性肝炎の進行した状態であり、肝臓の組織が硬くなり、正常な肝臓の機能を失ってしまう。肝硬変の症状は、食欲不振、体重減少、黄疸、腹水などである。

肝臓癌は、肝臓の悪性腫瘍であり、死亡率が高い。肝臓癌の原因は、主に慢性肝炎、肝硬変、アルコール摂取、肥満などである。

肝臓の疾患の治療は、原因の除去、症状の緩和、肝臓の機能を改善することである。慢性肝炎の治療には、ウイルス抑制剤の使用が有効である。肝硬変の治療には、肥満の解消、アルコールの禁煙、薬剤の使用などである。肝臓癌の治療には、手術、放射線治療、化学療法などがある。

肝臓の疾患の予防には、健康的な生活習慣の維持、アルコールの適量摂取、肥満の解消、定期的な検診などが有効である。

肝臓の疾患は、長年にわたって持続する肝臓の炎症であり、肝臓の機能を徐々に低下させる。慢性肝炎の原因は、主にウイルス感染（B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス）と肥満、アルコール摂取、薬剤使用などである。

肝硬変は、慢性肝炎の進行した状態であり、肝臓の組織が硬くなり、正常な肝臓の機能を失ってしまう。肝硬変の症状は、食欲不振、体重減少、黄疸、腹水などである。

肝臓癌は、肝臓の悪性腫瘍であり、死亡率が高い。肝臓癌の原因は、主に慢性肝炎、肝硬変、アルコール摂取、肥満などである。

肝臓の疾患の治療は、原因の除去、症状の緩和、肝臓の機能を改善することである。慢性肝炎の治療には、ウイルス抑制剤の使用が有効である。肝硬変の治療には、肥満の解消、アルコールの禁煙、薬剤の使用などである。肝臓癌の治療には、手術、放射線治療、化学療法などがある。

肝臓の疾患の予防には、健康的な生活習慣の維持、アルコールの適量摂取、肥満の解消、定期的な検診などが有効である。

II-7-5. (外科系感染症) 臓器移植領域

1. 臓器移植後感染症の特徴

実質臓器移植後の感染症は、①移植手術およびその合併症に起因するもの、②長期間の入院治療に起因するもの（院内感染）、③慢性的免疫抑制療法に起因するもの、④社会復帰後に発生するもの（市中肺炎など）に分けられる¹⁾。①～③あるいは③と④はしばしば鑑別が困難である。一般に移植後早期には細菌・真菌感染症の頻度が高く、1カ月以降にはヘルペス系ウイルスやアデノウイルスなどのウイルス感染、クリプトコックス属やニューモシテイス・カリニなどの真菌や原虫感染の頻度が高くなる。本項では、主として①の予防と治療のための抗菌薬投与について扱う。術後早期の感染症の好発部位と重症度は、移植される臓器と手術の種類によって異なるが、共通する原則が少なくない。感染の発生は、手術手技や術後管理、カテーテルなどの異物の長期使用、壊死組織や体腔液の貯留による影響を他の外科手術よりも強く受ける。

臓器移植手術における術野感染防止の原則は、あくまで一般の周術期の原則からはずれるものではなく、術野汚染度による手術分類、これに基づいた術野汚染菌の推定と抗菌薬の選択、投与方法の原則はそのまま当てはまる（p50参照）。一方で臓器移植患者では、1) 臓器不全により術前から免疫不全状態にある場合が少なくない、2) 原疾患およびその免疫低下作用によって術前から感染の既往を持ち、抗菌薬の投与によって菌交代をきたしている場合が少なくない、3) 手術侵襲ばかりでなく、免疫抑制導入と初期の不安定な移植臓器機能によって感染免疫能がさらに低下する、4) 免疫抑制療法による宿主反応の抑制のために、感染の初期兆候に乏しい場合があるなどの特徴がある。このため、術野感染防御においても術野外感染防御においても、「宿主の防御機能により感染を発症させないレベルまで、汚染菌量

のレベルを下げる」という予防的抗菌薬投与の目標値が上がるばかりでなく、感染治療開始の閾値が下がり、汚染菌あるいは原因菌の菌種推定にも修飾が加わる場合が多い。ただし、これをすべての症例に一律に適用することは望ましくなく、症例ごとの評価が重要である。

2. 移植臓器別病態

細菌感染の頻度は肝移植患者で特に高いとされており、肝・胆道・腹腔内を含めた手術部位感染（surgical site infection）と血流感染（blood stream infection）が最も多く、後者の原因として前者が大きな位置を占め、次いで気道感染とカテーテル感染である。危険因子としては長時間手術、胆道腸管吻合、再開腹、サイトメガロウイルス（CMV）感染などが挙げられている。小腸移植では、bacterial translocationによる菌血症が拒絶の指標となる場合がある。

肺および心肺移植患者では、気管吻合部より末梢の分泌排液と咳嗽反射の障害のために呼吸器感染の頻度が高い。気管吻合部は特にcolonizationを起こしやすい。原疾患では、肺嚢胞性線維症で感染の頻度が高い。心移植患者でも肺炎の頻度が高い。腎移植患者では尿路感染の頻度が高い。脾移植患者では創および腹腔内感染の頻度が高い。

3. 原因菌

肝移植において頻度の高い原因菌は、エンテロコックス属、ブドウ球菌属、好気性グラム陰性菌と嫌気性菌である。小腸移植でも腸球菌、ブドウ球菌、エンテロバクター属の頻度が高い。肺移植では、グラム陰性桿菌（クレブシエラ属、緑膿菌、大腸菌、エンテロバクター属）とブドウ球菌属の頻度が高い。腎移植でもグラム陰性菌以外に腸球

菌属，ブドウ球菌属の頻度が高い。臍移植ではグラム陰性腸内細菌による感染が多い。

4. 術後感染予防のための抗菌薬投与

術後感染予防のためには，ドナーおよびレシピエント由来の病原体を除外することが重要で，細菌，真菌，ウイルス，原虫，結核菌までがその範囲に含まれるが，スクリーニングの効率と予後への影響には大きく幅がある³⁾。肝移植における腸内細菌叢，肺移植における気道細菌叢（特に片肺移植で自己肺が残る場合）や副鼻腔炎は，移植後早期感染の原因となる危険が高いため，画像診断・検査所見と併せ，術前の便・気道分泌・副鼻腔分泌の培養や移植時の胆汁・気道分泌物培養による評価が抗菌薬の選択に有用である⁴⁾。

臓器移植患者における周術期の抗菌薬予防投与の効果に関する無作為臨床試験は少ないが，予防投与は多くの移植施設において標準的に行われている⁵⁾。臓器移植においても，一般手術の周術期と同様に，感染予防のための抗菌薬投与は手術開始直前に始め，その投与期間は腎移植では移植後24時間以内，他の移植では3日以内が望ましい⁶⁾。手術に対する生体反応としての発熱や白血球増加，CRP値上昇のみを指標として予防的抗菌薬投与を延長すべきではないことは一般の周術期と同様であり，感染兆候を認めた場合の抗菌薬投与は治療とみなし，抗菌薬の変更を考慮する。

肺および心肺移植では，しばしば縦隔ドレーンと中心静脈ラインが除去されるまで予防的抗菌薬投与が続けられるが，肺嚢胞性線維症の場合を除くと，1週間を超える投与は好ましくない²⁾。肺嚢胞性線維症では2週間あるいは膿性分泌の消失まで投与を続ける²⁾。肝移植患者では，移植後の胆道操作や肝生検にも予防的抗菌薬投与が行われる²⁾。

肝移植では，特発性細菌性腹膜炎への懸念や腸管内容による汚染の可能性から第三世代セフェム系薬が予防的に用いられることが多いが，これらの可能性のない場合には，一般の周術期と同様の対応で十分である⁴⁾。肝移植患者では，口腔内と消化管の好気性グラム陰性桿菌と真菌のcolonizationを抑制し，嫌気性細菌叢を残す選択

的腸管内除菌（selective bowel decontamination）が行われ，細菌感染の頻度を減少せしめたとの報告もあるが，大規模な臨床比較試験の成績はなく，異なる抗菌薬間の比較や投与期間についての検討も十分ではない²⁾。これを行う場合，少なくとも移植前1週間と移植後1～3週間は続けることが望ましいとされる。

臓器移植患者における真菌感染の多くは，カンジダ属かアスペルギルス属によって引き起こされ，肝・臍移植ではカンジダ症の予防，肝・肺移植ではアスペルギルス症予防の適応があるとされるが，ハイリスク症例を考慮して行われるべきである⁶⁾。アゾール系薬や低用量のアムホテリシンB，キャンディン系薬が用いられるが，深在性真菌症に対する予防効果は十分確立されていない。肺移植におけるアムホテリシンB吸入は推奨されている⁶⁾。

肝炎ウイルスを除くと，臓器移植後早期のウイルス感染として問題になるのは，主としてサイトメガロウイルス感染とEBウイルス感染である。サイトメガロウイルス感染については，移植臓器別，抗リンパ球抗体使用の有無，レシピエントおよびドナーの感染既往（抗体）の有無によって，高力価抗CMVグロブリン，経口ガンシクロビル，静注ガンシクロビルが予防的に使用される場合がある⁷⁾。EBウイルスについては，移植後リンパ増殖症の予防という視点から，小児例，小腸移植，強い免疫抑制療法の際にアシクロビルまたはガンシクロビルが予防的に使用される場合がある⁸⁾。

5. 抗菌薬選択と投与量の考え方

抗菌薬の選択は，移植部位に存在する菌種，創感染好発菌種，術野外の想定感染の菌種，および個々の施設の薬剤感受性を参考にすが，薬剤の選択と投与量は必要に応じて移植臓器の種類と前述の患者の状態 1), 2) によって個別化する。臓器移行性も考慮するが，薬剤の臓器移行性データの多くは，非移植領域で得られたものであることも考慮する。副作用については，移植される臓器の特性，あるいは併用される免疫抑制剤などの薬剤との相互作用にも留意する。耐性菌の出現を避

ける配慮，耐性化した後の感染に対する治療薬を残す配慮も必要である。

潜在的あるいは顕在的胆管炎をもつ症例の肝移植では，移植時に採取した胆汁の培養，肺嚢胞性線維症における肺移植では，痰培養に基づいて選択された抗菌薬を周術期に投与することが行われる。同様に，副鼻腔炎など術野外の潜在的感染巣の抑制を意図した抗菌薬投与も行われる⁹⁾。Colonizationの抑制を意図した抗菌薬投与は予防であるが，活動性感染巣の潜在を想定した周術期の抗菌薬投与は治療と見なされる。

臓器移植領域では，ST合剤の投与がニューモチスティス・カリニ肺炎の予防に有効であり，同時にリステリア，ノカルジア症などの予防にも効果がある。通常1日1錠 (S 400 mg/T 80 mg) 移植後6カ月間の投与が望ましいとされるが，強い免疫抑制症例や移植臓器機能の不安定な症例では延長の適応がある²⁾。腎移植では，ST合剤やシプロフロキサシンによる尿路感染と菌血症の予防効果が無作為臨床試験によって示されている^{10, 11)}。

6 術後感染治療のための抗菌薬投与

周術期あるいは合併症に際して感染兆候を伴う場合には，治療的抗菌薬投与とみなされるが，臓

器移植患者では活動性感染でも感染症状に乏しい場合があり，臓器機能低下などで潜在感染を疑った場合には，先制攻撃的 (preemptive) な抗菌薬治療が開始される場合がある。稀ではあるが，移植臓器を介した病原微生物伝播が疑われる場合も治療的抗菌薬投与を行う。

抗菌薬の選択は原因菌を同定して行うことが望ましいが，検体が採取困難な場合も少なくなく，この場合は移植臓器別の好発感染原因菌を参考にして選択する。感染の初期で原因菌の同定が困難な場合には，手術部位や術野外の監視培養 (surveillance culture) に基づいて菌交代の状況を考慮した抗菌薬の選択がしばしば行われる。投与量については，感染部位への移行性と宿主の免疫不全状態を考慮して，原因菌のレベルを下げる目標を設定するが，同時に移植臓器の特性や併用薬剤による副作用の増強にも留意する。通常，一般周術期と同様に，十分な投与量で3日間使用した後に効果が認められなければ抗菌薬を変更するが，宿主の免疫状態を改善しないまま抗菌薬の変更を繰り返すことで，菌交代と耐性菌出現の危険が高まることに留意し，可能な限り免疫抑制薬の減量，移植臓器の機能改善，外科的合併症の治療，異物や壊死組織の除去，代謝病態の改善などをおして宿主の免疫状態の改善を図る。

引用文献

- 1) Patel R and Paya CV: Infections in solid-organ transplant recipients. Clin Microbiol Rev 10: 86-124, 1997.
- 2) Soave R: Prophylaxis strategies for solid-organ transplantation. Clin Infect Dis 33 (Suppl 1): S26-S31, 2001.
- 3) Schaffner A: Pretransplant evaluation for infections in donors and recipients of solid organs. Clin Infect Dis 33 (Suppl 1): S9-S14, 2001.
- 4) Villacian JS and Paya CV: Prevention of infections in solid organ transplant recipients. Transpl Infect Dis 1: 50-64, 1999.
- 5) Townsend TR, Rudolf LE and Westervelt FB Jr: Prophylactic antibiotic therapy with cefamandole and tobramycin for patients undergoing renal transplantation. Infect Control 1: 93-96, 1980.
- 6) Singh N: Antifungal prophylaxis for solid organ transplant recipients: seeking clarity amidst controversy. Clin Infect Dis 31: 545-553, 2001.
- 7) van der Bij W and Speich R: Management of cytomegalovirus infection and disease after solid-organ transplantation. Clin Infect Dis 33 (Suppl 1): S32-S37, 2001.
- 8) Preiksaitis JK and Keay S: Diagnosis and management of posttransplant lymphoproliferative disorder in solid-organ transplant recipients. Clin Infect Dis 33 (Suppl 1): S38-S46, 2001.
- 9) Leviston N, King V, Umetsu D, et al.: Cystic fibrosis patients who have undergone heart-lung transplantation benefit from maxillary sinus antrostomy and repeated sinus lavage. Transplant Proc 23: 1207-1208, 1991.
- 10) Fox BC, Sollinger HW, Belzer FO, et al.: A prospective, randomized, double-blind study of trimethoprim-sulfamethoxazole for prophylaxis of infection in renal transplantation: clinical efficacy, absorption, trimethoprim-sulfamethoxazole effects on the microflora, and the cost-benefit of prophylaxis. Am J Med 89: 255-274, 1990.
- 11) Moyses-Neto M, Costa RS, Reis MA, et al.: Use of ciprofloxacin as a prophylactic agent in urinary tract infections in renal transplant recipients. Clin Transplant 11: 446-452, 1997.