

新たに接触する HCV-RNA を減少させることができる可能性が示された。

肝移植術中の移植肝血流再開に際しては、移植肝と接触した HCV-RNA がいったんは肝内に吸収され、移植肝内で増殖されて放出されることが推定されるため、移植肝と接触する HCV 粒子を減らすことで、ウイルス血症の再燃を送らせることができる可能性が示された。少量でも血中に HCV 粒子が残っている限り移植後の HCV 血症再燃は避けられないが、移植術前術中の他の治療法との組み合わせを図ることで、移植後血中 HCV 陰性期を延長させ、術後の安全な予防的抗ウイルス療法へと繋げることができる可能性が示された。

E. 結論

肝移植手術中無肝期の DFPP は、フィブリノゲンのモニターと補充によって安全に行うことができ、移植肝血流再開までに血中 HCV-RNA を減少させる可能性がある。無肝期の HCV 減量は移植後 HCV ウイルス血症再燃までの期間を延長する可能性があり、他の治療と組み合わせることで、肝移植後ウイルス肝炎再燃の予防に結びつく可能性が示された。

F. 健康危険情報

総括研究報告参照。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kamei H, Oike F, Fujimoto Y, Yamamoto H, Tanaka K, Kiuchi T. Fatal graft-versus-host disease after living donor liver transplantation: differential impact of donor-dominant one-way HLA matching. *Liver Transplant* 2006; 12: 140-145.
- 2) Masuda S, Goto M, Fukatsu S, Uesugi M, Ogura Y, Oike F, Kiuchi T, Takada Y, Tanaka K, Inui K. Intestinal MDR1/ABCB1 level at surgery as a risk factor of acute cellular rejection in living-donor liver transplant patients. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 79(1): 90-102.
- 3) Kasahara M, Egawa H, Takada Y, Oike F, Sakamoto S, Kiuchi T, Yazumi S, Saibara T, Tanaka K. Biliary reconstruction in right lobe living-donor liver transplantation: comparison of different techniques in 321 recipients. *Ann Surg* 2006; 243(4): 559-566.
- 4) Kamei H, Fujimoto Y, Yamamoto H, Nagai S, Kamei Y, Kiuchi T. The use of radial artery interpositional graft between recipient splenic artery and graft artery in living donor liver transplantation. *Transpl Int* 2006; 19 (11): 945-946.
- 5) 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。移植に伴う感染

症：肝移植患者における感染対策. 救急医学 2006; 30: 211-215.

- 6) 亀井秀弥、木内哲也. 第II章 特殊病態下における管理のポイント、A 慢性肝疾患. 炭山嘉伸、竹末芳生 編、周術期感染対策マニュアル. 南行堂/東京、2006年4月、pp. 107-112.
- 7) 木内哲也. 臓器移植領域における深在性真菌症：予防と先制治療は如何にあるべきか？ 日本医真菌学会雑誌 2006;47: 289-292.
- 8) 藤本康弘、石上雅敏、木内哲也. 肝移植の現況と問題点：B型肝炎に対する肝移植. 別冊・医学の歩み 消化器疾患-state of arts II. 肝・胆・膵 Ver. 3. 医歯薬出版、2006年10月、pp. 414-418.
- 9) 長井俊志、馬場尚志、山本雅人、藤本康弘、木内哲也. VII 各領域別の MRSA 保菌者対策と MRSA 感染症の診断・治療. 12. 移植外科領域. 河野 茂、編. MRSA - 基礎・臨床・対策-. 医薬ジャーナル社、2006年11月、pp. 268-274.

2. 学会発表

- 1) Nagai S, Fujimoto Y, Sawai A, Takashima T, Kataoka K, Kiuchi T. Non-invasive positive pressure ventilation prevents respiratory

complications after liver transplantation. Joint International Congress of ILTS, ELITA, LICAGE, May 3-6, 2006, Milan, Italy.

- 2) Gouda Y, Fujimoto Y, Yamamoto H, Nagai S, Kamei H, Kiuchi T. Intraoperative balloon venoplasty for stenosis of portal vein prior to anastomosis during liver transplantation: a case report. Joint International Congress of ILTS, ELITA, LICAGE, May 3-6, 2006, Milan, Italy.
- 3) Ishigami M, Fujimoto Y, Oike F, Katano Y, Goto H, Tanaka K, Kiuchi T. A case report of adult de novo AIH after liver transplantation for liver cirrhosis due to chronic hepatitis C. Joint International Congress of ILTS, ELITA, LICAGE, May 3-6, 2006, Milan, Italy.
- 4) Nagai S, Fujimoto Y, Yamamoto H, Kamei H, Gouda Y, Kiuchi T. The clinical implications of (1->3)-beta-D-glucan for invasive fungal infections in liver transplant recipients. Joint International Congress of ILTS, ELITA, LICAGE, May 3-6, 2006, Milan, Italy.
- 5) Fujimoto Y, Yamamoto H, Kamei H, Nagai S, Gouda Y, Kiuchi T. Right lobe graft from living donor for adult recipients: how small can it be? Joint International Congress of

ILTS, ELITA, LICAGE, May 3-6, 2006, Milan, Italy.

- 6) Ishigami M, Okumura A, Ishikawa T, Kobayashi M, Fujimoto Y, Katano Y, Kiuchi T, Goto H. Trial to predict one year survival in cirrhotic patients by MELD score. Joint International Congress of ILTS, ELITA, LICAGE, May 3-6, 2006, Milan, Italy.
- 7) Yamamoto H, Fujimoto Y, Gouda Y, Nagai S, Kamei H, Kiuchi T. Small-for-size graft in living donor liver transplantation: portal venous pressure oriented strategy for inflow modification. Joint International Congress of ILTS, ELITA, LICAGE, May 3-6, 2006, Milan, Italy.
- 8) Kamei H, Fujimoto Y, Yamamoto H, Nagai S, Gouda Y, Kiuchi T. Impact of non-congestive volume of right liver graft on early function in living-donor liver transplantation. World Transplant Congress 2006, July 25, 2006, Boston, MA.
- 9) Nagai S, Fujimoto Y, Taira K, Egawa H, Takada Y, Kiuchi T. Liver transplantation without isoniazid prophylaxis for recipients with history of tuberculosis. 6th Japan-Korea transplantation Forum. Liver. September 9, 2006, Makuhari, Japan.
- 10) 藤本康弘、石上雅敏、山本榮和、須田竜一郎、長井俊志、亀井

秀弥、木内哲也. C型肝硬変に対する肝移植術後早期の HCV ウイルス量、生検組織の dynamics (ワークショップ). 第 106 回日本外科学会定期学術集会、2006 年 3 月 29 日、東京.

- 11) 須田竜一郎、藤本康弘、山本晃士、佐藤光晴、有島拓郎、長井俊志、亀井秀弥、山本榮和、木内哲也. 肝移植術中出血量と低フィブリノーゲン血症の因果関係に関する検討. 第 106 回日本外科学会定期学術集会、2006 年 3 月 29 日、東京.
 - 12) 石上雅敏、木内哲也、後藤秀実. 肝硬変における肝移植後の血球系の経時的推移 - 特に脾摘の適応をめぐる考察(ワークショップ 5 肝移植臨床の最前線). 第 42 回日本肝臓学会総会、2006 年 5 月 26 日、京都.
 - 13) 藤本康弘、石上雅敏、亀井秀弥、山本榮和、長井俊志、木内哲也. C型肝硬変に対する肝移植術後の肝炎再発: ウイルス量、生検組織の検討. 第 42 回日本移植学会総会、2006 年 9 月 9 日、幕張.
 - 14) 石上雅敏、木内哲也、後藤秀実. 当院における肝移植術後肝炎ウイルス対策の工夫. 第 10 回日本肝臓学会大会、2006 年 10 月 11 日、札幌.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む.)
1. 特許取得

なし
2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

別紙 4

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
亀井秀弥、他	特殊病態下における管理のポイント:慢性肝疾患	炭山嘉伸、竹末芳生	周術期感染対策マニュアル	南江堂	東京	2006	107-112
藤本康弘、他	B型肝炎に対する肝移植		別冊・医学の歩み	医歯薬出版		2006	414-418
長井俊志、他	各領域別のMRSA保菌者対策とMRSA感染症の診断・治療:移植外科領域	河野 茂	MRSA -基礎・臨床・対策	医薬ジャーナル社		2006	268-274

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，術後管理

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はじめるまでは、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¹⁾。

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

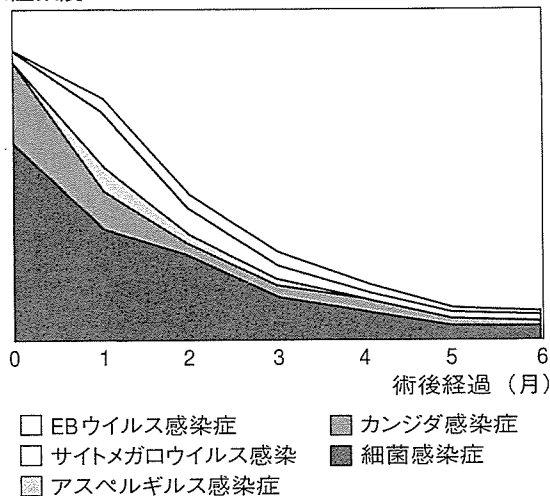


図1 肝移植後感染症のタイムテーブル

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。とくに齶菌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なり、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	Enterobacteriaceae	Enterobacteriaceae	Enterobacteriaceae
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Enterococcus</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
CNS (coagulase-negative <i>Staphylococcus</i>)	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Bacteroides</i> spp.	<i>Enterococcus</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>		<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Escherichia coli</i>
<i>Enterococcus</i>		<i>Klebsiella</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要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アスペルギルス症、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、実際は先取りの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⁸⁾⁹⁾。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⁴⁾。起因菌種は *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 choledochojunostomy. *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, Busuttil 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.

総 説

臓器移植領域における深在性真菌症： 予防と先制治療は如何にあるべきか？

木 内 哲 也

名古屋大学附属病院移植外科，同大学院病態外科学講座

要 旨

我が国でも実質臓器移植における感染症が議論される機会が増えているが、腎臓移植以外の領域での臨床経験期間はまだ短く、生体臓器移植の経験も肝臓を除くと極めて限られている。臓器移植患者における深在性真菌症のリスクは、移植される臓器の種類や免疫抑制の強さばかりでなく、移植時の臓器不全に伴う免疫不全状態や感染歴に大きく依存しており、手術因子や術後の侵襲因子と併せて総合的に、かつ経時的にリスクを評価する必要がある。こうしたリスク評価の上に立った予防処置に加え、さらに臨床症状・画像情報・監視培養・血清学的指標を定量化して先制治療が開始されることが望ましい。臓器毒性が低く治療効果の高い新しい抗真菌薬の出現に伴って治療の概念も変化していく可能性がある一方で、安易な印象的先制治療開始の傾向もみられている。欧米で得られた知見をそのまま我が国の臓器移植医療に適用できるかどうかはまだ疑問であり、我が国における診断・疫学・危険因子、さらに抗真菌薬の予防的・先制治療的使用の基準を求めるためには、広範な情報の集積が必要である。

Key words: 臓器移植 (solid organ transplantation), 深在性真菌症 (invasive fungal infection), 予防 (prophylaxis), 先制治療 (preemptive therapy)

はじめに

我が国で生体肝移植が始まった1990年代あたりから、造血幹細胞移植に代表される細胞移植、角膜・皮膚・骨移植に代表される組織移植と対をなすものとして、実質臓器（いわゆる血管付き臓器）移植が一般医療として話題になる機会が増え、感染症学の分野でも頻繁に取り上げられるようになった。実際には、臨床臓器移植は腎臓移植に始まり、その歴史は我が国でも既に半世紀におよんでいるが、移植の実現がいわゆる生命維持臓器に至るにおよんで、感染症の頻度も高くなり、我が国でもその対策を体系化する必要が生じてきたものと思われる。深在性真菌症の領域もその例外ではない。

しかしながら、腎臓移植を除くと、我が国の臨床臓器移植の歴史は欧米諸国に約20-30年遅れて始まっている。一方、欧米諸国においても、手術手技・免疫抑制剤・抗微生物薬の進歩に伴って、移植感染症の疫学とその予防・治療の考え方にはこの数十年の間に少なからぬ変化が見られている。我が国の臓器移植医療における感染症学が、短期間の内にこの変化を繰り返していくのか、それとも欧米の教訓を基に、これらを経由せずに新しい解決策をみつけていくのかは興味深いところである。

我が国の臓器移植医療の現状

1997年10月にいわゆる脳死臓器移植法が可決され、1999年に初めての脳死下臓器提供が行われて以来、2005年までの7年間に行われた脳死下臓器提供はわずか40例（腎移植54例、肝移植30例、心移植29例、肺移植24例、膵腎移植18例、膵移植3例、小腸移植1例）であり、年間平均5例という提供数は、人口が2倍強のアメリカのわずか1,300分の1に過ぎない。こうした一方で、増え続ける末期臓器不全の需要に応える形で、心臓以外のほぼすべての臓器において生体ドナーからの臓器移植が始まっている。

生体腎移植は我が国では1956年に始まり、2004年までに13,200人が移植を受け、その数は最近10年間でも80%の増加を示している。同時に1960年代には心臓死ドナーからの腎移植（いわゆる献腎移植）が始まり、2004年までに4,500例に達している。生体肝移植は1989年に導入され、1999年以降は成人症例が過半数となり、2004年までに3,200例が移植を受けている。最近10年間の症例数の増加は、約7倍にも及んでおり、健保適用の拡大によってその需要はますます増大している。生体肺移植は1998年に始まり、その数は2004年までにまだ45例である。生体小腸移植は1996年に始まり（総数8例）、最近では生体膵臓移植や膵島移植も始まっている。

このように、我が国における臓器移植の経験は、腎臓と肝臓を除くとまだ限られており、これらから果たして

別刷請求先：木内 哲也

〒466-8560 名古屋市昭和区鶴舞町65
名古屋大学附属病院移植外科，
同大学院病態外科学講座

臓器移植領域の深在性真菌症についての‘経験則’を正しく導き出してゆけるのかは定かではない。

臓器移植領域における深在性真菌症の特性

臓器移植医療で誰もが思い浮かべるのは拒絶反応を抑える免疫抑制療法である。臓器移植で用いられる免疫抑制剤は、主としてリンパ球系（T細胞系）の抑制を目的としたものが多く、タクロリムス・シクロスポリン・アザチオプリン・ミコフェノレート（MMF）・OKT3・ラパマイシンなどがその代表である。一方、平行して用いられる副腎皮質ステロイドはリンパ球系のみならず好中球系の機能も強く抑制する。真菌に対する感染免疫を考慮する時、*Aspergillus*や*Candida*では好中球の機能が強く影響するが、*Cryptococcus*ではむしろT細胞系の機能が主体になるといわれ、こうした知識は深在性真菌症発症後あるいはハイリスク群における免疫抑制の調節に際して重要になる。

しかしながら、臓器移植患者における感染症を考える場合に考慮すべき最大のポイントは、多くの患者が既に移植時に末期臓器不全に伴う免疫不全状態にある点であり、特に免疫担当臓器の場合はこの影響が大きい¹⁾。さらに症例によっては、原疾患のために移植前に強い免疫抑制治療を受けていたり、細菌・真菌感染を繰り返すことによって菌交代が起きている場合も少なくない。移植治療のタイミングが遅れることによる予後不良の背景の多くが感染症であることが、この点を如実に表している。大きな手術侵襲や免疫抑制の導入、さらに早期の不安定な移植臓器機能などの因子も感染症のリスクを層別化する要因にはなるが、特に深在性真菌症のリスクについては、移植時の患者の状態の影響が大きい。

一方、臓器移植後には免疫抑制剤や臓器機能不全の影響で感染症が定型的初期兆候を欠く場合のあること、さらに、治療に際しては宿主の免疫抑制状態（net state of immune suppression）の是正が大きな因子となること²⁾、抗真菌薬と免疫抑制剤との薬物相互作用や、併用による臓器毒性の増強に特別な留意が必要な点などが上げられる。

移植臓器から見た深在性真菌症

臓器移植領域においても、他の領域と同様に深在性真菌症の起原菌は主として*Candida*と*Aspergillus*である。*Cryptococcus*によるものも無視できないが、その頻度は

ずっと小さくなる。Table 1³⁾に示すように、腹腔臓器移植では肝・脾・小腸移植で、胸腔臓器移植では肺移植で頻度が高いとされるが、報告によって大きなばらつきがあり、同じ臓器の移植でも患者集団が均一でないことを示していると同時に、診断基準が必ずしも一定でないことも影響していると思われる。たとえば小腸移植などでは、世界全体の症例も限られており、個々の施設の少ない症例での分析が大きな誤差を与えている可能性もある。起原菌としては、肝・肺移植で*Aspergillus*の頻度が比較的高いが、心移植では過半数が*Aspergillus*となっている。これらのデータは、それぞれの臓器の移植が、感染免疫のどの部分に影響を与えるかを示唆する点で興味深い。心移植のデータに関しては、報告の古いものが多く最近の状況を反映していない可能性があるとの指摘もある。

肝移植に例をとって言えば、1997年11月から99年6月までの京都大学での生体肝移植症例166例のうち、移植後1ヶ月以内に監視培養で真菌を検出した症例は46%（清潔部位が約半数）であり、*non-albicans Candida*は8%を占めた。13%の症例では既に術前から真菌が検出されていた。続く99年7月から2000年10月までの145例では、術後1ヶ月以内の検出が56%、*non-albicans Candida*は12%、*Aspergillus*が2%と、*C. albicans*以外の真菌の増加傾向を認めた（術前陽性症例23%）。一方、2003年10月から2005年9月までの名古屋大学での生体肝移植症例でも、移植後の真菌培養陽性率は60%と大きく変わってはず、肝移植患者で菌交代の頻度が高いことを示している。真菌のcolonizationは深在性真菌症に対して感受性も特異性も高いとはいえないが、検出部位数が増える（3-4部位以上）と重症感染による死亡のリスクは有意に高く、ひとつのリスクを表す指標となる。また、京都大学での同時期の移植後1ヶ月以内のβ-D-glucan陽性率は51%（G-test）と29%（Wako）、名古屋大学では29%（Wako）であった。β-D-glucanも深在性真菌症への感受性・特異性は必ずしも高くないものの、高値持続症例では重症感染の頻度と予後が不良となっている（ただし、β-D-glucanの代謝が肝網内系であることを考慮すると、真菌症自体の指標でなく肝の免疫能の指標となっている可能性がある）。

深在性*Candida*感染（多くは播種性カンジダ症とカンジダ血症）については、肝移植領域を中心に発症のリスクを規定する因子が数多く報告されている¹⁾。一方で、

Table 1. Incidence and pathogen of invasive fungal infection in solid organ transplant recipients

Transplanted organ	Incidence of IFI	Causative fungi % [Mortality %]			
		<i>Aspergillus</i>	<i>Candida</i>	<i>Cryptococcus</i>	Others
Kidney	0-20%	0-26 [20-100]	76-95 [23-71]	0-39 [0-60]	0-39 [55]
Heart	5-21%	77-91 [78]	8-26 [27]	NA [NA]	NA [NA]
Liver	4-42%	1-53 [50-100]	35-91 [6-77]	3-7 [0-22]	3-7 [100]
Lung (+Heart)	10-36%	20-50 [21-100]	41-73 [27]	18-26 [NA]	18-26 [NA]
Small bowel	33-59%	0-4 [0-100]	80-100 [0-5]	NA [NA]	NA [33]
Pancreas (+Kidney)	6-38%	0-3 [100]	97-100 [20-27]	NA [NA]	NA [NA]

侵襲性 *Aspergillus* 感染に関しては、欧米でもその頻度がわずかず増加しており、我が国でも既にその傾向が現れている。最近のスペインからの報告では、やはり心・肺・肝移植においてその頻度が高く（2-3%）、心移植や腎移植では6-7割が移植後3ヶ月間に集中するのに対し、肝移植では6ヶ月付近までこのピークが延び、肺移植では過半数が6ヶ月以降に発症している⁴⁾。臓器を問わずに見ると、早期（3ヶ月以内）の発症危険因子は、腎不全、昇圧剤の使用、細菌感染症、ICU再入室、CMV感染症など *Candida* 感染と共通するものが多いが、慢性期発症の危険因子としてさらにPTLD、慢性拒絶などの強い免疫抑制や高齢などの因子が挙げられている。興味深い点は、胸部臓器移植では約3分の2が結節型や肺炎型をとるのに対し、肝移植では過半数が播種性（胸部臓器移植では3割程度）となっている点である。これは移植患者の感染免疫が、移植臓器あるいは移植時の不全臓器によって大きく異なる可能性を示唆するものと思われる。

予防・先制治療・標的治療の考え方

近年では、低毒性の新しい抗真菌薬が次々に市場に出ているため、今後、治療概念が変化していく可能性があるが、一般に、臓器移植患者の深在性真菌症は、確定診断が得られてからの治療では救命率が極めて低いと考えられてきた。真菌の colonization（特に清潔部位）が複数部位に認められる症例が、全身状態の不良や強い免疫抑制下に置かれる場合には、予防的抗真菌薬投与の対象となり、さらに画像的な疑いや臨床症状を伴う場合には、先制治療（preemptive treatment）の対象となるが、colonization・画像所見・臨床症状の組み合わせのどこで予防投与を開始し、どこで先制治療を開始するかの判断はしばしば容易ではない。深在性真菌症が‘proven’・‘probable’・‘possible’である基準としてしばしば用いられる EORTC/NIAID の診断基準は、担癌患者と造血幹細胞移植患者を念頭に考案されたものであるが、さらに“臨床的・疫学的研究での使用を意図したもので、（予防・治療の）臨床的決定に使用することを意図したのではない”と銘記されている⁵⁾。この基準が実質臓器移植患者にそのまま当てはめることができるのか、さらに、‘probable’あるいは‘possible’ infection の定義が確定診断前の必要かつ有効な先制治療の指標となり得るかの検証は行われていない。

一般に、肝移植における消化管、肺移植における気道の真菌 colonization は感染の危険因子とされる。ある報告では、肝移植と肺移植における *Aspergillus* 感染の頻度は2%対6%、そのうち播種性となる頻度は50-60%対15-20%であるのに対し、*Aspergillus* colonization の頻度は0.5%対23%であった⁶⁾。逆に、気道あるいは粘膜部位から *Aspergillus* が検出された後で侵襲性アスペルギルス症を発症する確率（PPV）は肝移植で41-72%と高いが、肺移植では16%と低い（造血幹細胞移植60-82%、腎移植30-45%）⁷⁾。これは、肝移植における筆者らの経験と

よく一致する。肺移植後の気道の *Aspergillus* colonization は感染のハイリスクとして抗真菌薬予防投与の対象とされるが、逆に、肝移植ではこの時点の抗真菌薬投与は先制治療に近いことを示している。

欧米でも、実質臓器移植における深在性真菌症予防のための抗真菌薬投与には施設間のばらつきが大きい。こうした中で、過度の予防投与を戒めるグループは、腹腔臓器では肝 (*Candida*・*Aspergillus*)・脾 (*Candida*) 移植、胸腔臓器では肺移植 (*Aspergillus*) で、それぞれ証左の得られたハイリスク群のみで予防投与が許容されるとしている⁸⁾。具体的には、肝・脾移植の *Candida* に対しては FLCZ 4週間、肝移植の *Aspergillus* に対しては liposomal-AMPH 4週間、肺移植では AMPH エアロゾル+ITCZ 4-6ヶ月、などである。この提言は、臨床研究として有意差のあった項目を中心にハイリスク群を定義しているが、たとえば肝移植を例にとっても、劇症肝炎で移植前にステロイド剤を多用した例に移植後の真菌感染が多いことは我が国でも経験されるが、再移植例・再手術例・長時間手術・大量輸血・腎不全例などで必ずしも深在性真菌症が多いという印象はなく、また、こうした症例に予防投与を行うことの有効性を評価した RCT は少ない。

本来、臓器移植患者における深在性真菌症のリスクは移植される臓器や移植手術後の時期だけに規定されるものではなく、症例ごとの個別化が必要である。症例ごとに移植術前の危険因子（病態・重症度、感染の既往、薬物治療歴など）を評価定量化し、移植手術因子（操作部位、手術の大きさ・出血量・時間など）を考慮し、さらに移植後は全身状態を含めた宿主因子と、免疫抑制剤ばかりでなく異物留置や外科的合併症なども含めた治療的侵襲によって‘net state of immune suppression’を経時的に評価してリスクを決定すべきである⁹⁾。こうしたリスク評価の上に立った予防処置に加え、さらに臨床症状・画像情報・監視培養（清潔部位か不潔部位か、単発か複数か）・血清学的指標を指標に先制治療（preemptive therapy）あるいは経験治療（empiric therapy）が開始されることが望ましい。

今後へ向けた展望

他の領域にも共通するが、一般に免疫能低下の強い臓器移植領域の急性期患者では、無菌部位・膿からの菌学的確定を待っての標的治療では救命できない（少なくとも新しい世代の抗真菌薬が出現する前は）という経験から、広範囲の予防と早めの先制治療を開始する傾向が少なくなかった。しかしながら、症例経験の増加と技術的な進歩、さらに移植を受ける患者側のタイミング（病態）が適正化される中で、一律の予防（universal prophylaxis）からハイリスク症例に絞った標的予防（targeted prophylaxis）へ、印象や経験に基づいた先制治療から証左に基づいた先制治療へと進化していく傾向が徐々にみられている。

しかしながら、我が国はもとより欧米でも施設ごと（あるいは個人の）経験あるいはデータ収集にはその量

にも質にも限りがあり、実際、臓器移植領域の深在性真菌症に関する evidence は依然少なく、十分な症例数で適性に行われた RCT あるいは meta-analysis はほとんどないと言ってよい。

臓器毒性が低く、効果の強い抗真菌薬が次々に使用可能になる中で、有効な治療開始の閾値が以前より上がっている可能性がある一方で、安易な経験的・印象的治療開始の危険も高まっている。後者の傾向は、臓器毒性はもとより将来の耐性株出現の危険や、決して無視できない医療費の増加に結びつく危険もはらんでいる。

欧米の論文解析の結果をそのまま我が国の臓器移植医療に当てはめることが妥当でない可能性は極めて高く、一方で個々の施設で経験する症例が限られている以上、診断・疫学・危険因子、さらに抗真菌薬の予防的・先制治療的使用に関する詳細な情報交換あるいは登録・解析制度 (registry) が必要になってくると思われる。

参考文献

- 1) 木内哲也, 光武耕太郎: 臓器移植領域. 深在性真菌症のガイドライン作成委員会 編, 各領域における深在性真菌症の診断・治療 - ガイドライン理解のために. 医歯薬出版, 東京 2004年, 53-62.
- 2) Rubin RH: Fungal and bacterial infections in the immunocompromised host. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 12: S42-48, 1993.
- 3) Fishman JA: Fungal infection (Guidelines for the prevention and management of infectious complications of solid organ transplantation). *Am J Transplant* 4(Suppl 10): 110-134, 2004.
- 4) Gavalda J, Len O, San Juan R, *et al.*: Risk factors for invasive aspergillosis in solid-organ transplant recipients: a case-controlled study. *Clin Infect Dis* 41: 52-59, 2005.
- 5) Ascoglu S, Rex JH, de Pauw B, *et al.*: Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis* 34: 7-14, 2002.
- 6) Singh N: Antifungal prophylaxis for solid organ transplant recipients: seeking clarity amidst controversy. *Clin Infect Dis* 31: 545-553, 2000.
- 7) Peterson DL, Singh N: Invasive aspergillosis in transplant recipients. *Medicine* 78: 123-138, 1999.
- 8) Singh N: Fungal infections in the recipients of solid organ transplantation. *Infect Dis Clin North Am* 17: 113-134, 2003.

Invasive Fungal Infection in Solid Organ Transplantation: Toward Evidence-Based Prophylaxis and Preemptive Treatment

Tetsuya Kiuchi

Department of Transplantation Surgery, Nagoya University Hospital
Department of Surgery, Nagoya University Graduate School of Medicine
65 Tsurumai-cho, Showa-ku, Nagoya 466-8560, Japan

Although the opportunity to discuss infectious complications in solid organ transplantation is increasing in Japan as elsewhere, the length of clinical experience in extra-renal transplantation is still short and even experience in living donor organ transplant is very limited except for those involving the kidney or liver transplantation. Risk of invasive fungal infection in organ transplant recipients is highly dependent on the immunocompromised status accompanying end-stage organ failure before transplant operation and on the resultant history of infectious complications. These factors as well as surgical and postoperative should be incorporated in a systematic and dynamic manner to evaluate risk of invasive fungal infection. In addition to prophylactic management based on such risk evaluation, it is desirable that preemptive treatment be started on quantification of clinical symptoms, imaging diagnosis, screening culture, and serological indices. Emergence of newer and more potent antifungal agents with lower toxicity potentially changes the concept of antifungal treatment. On the other hand, early and impression-oriented preemptive treatment has tended to increase. It is still questionable whether the knowledge obtained from Western experience can be directly applied to solid organ transplant medicine in Japan. Extensive and detailed clinical experience is mandatory to pursue diagnosis, epidemiology, and risk factors in Japan and establish our criteria for prophylactic and preemptive use of antifungal agents.

この論文は、第49回日本医真菌学会総会の“ワークショップ：外科・救急，集中治療領域における真菌感染症の現状と対策”において発表されたものです。

Fatal Graft-Versus-Host Disease after Living Donor Liver Transplantation: Differential Impact of Donor-Dominant One-Way HLA Matching

Hideya Kamei,¹ Fumitaka Oike,¹ Yasuhiro Fujimoto,¹ Hidekazu Yamamoto,¹ Koichi Tanaka,² and Tetsuya Kiuchi¹

¹Department of Transplantation Surgery, Nagoya University Hospital, Nagoya, Japan ²Department of Transplant Surgery, Kyoto University Hospital, Kyoto, Japan

Graft-versus-host disease (GVHD) is an uncommon but potentially devastating complication following liver transplantation. Recently, it was shown that use of a human leukocyte antigen (HLA)-homozygous donor leading to one-way HLA matching significantly increases the risk of GVHD after living donor liver transplantation (LDLT). However, the precise impact of HLA matching between donor and recipient on the risk of GVHD is not yet clear. We surveyed instances of fatal GVHD following LDLT in Japan and reviewed all 8 cases in detail, especially with respect to HLA matching. Serological typing showed that 7 of those cases had donor-dominant one-way HLA matching in the 3 loci of HLA-A, -B, and -DR, while one had donor-dominant one-way HLA matching in the 2 loci of HLA-A and -DR and identical alleles in the B locus. However, DNA typing revealed that the latter case had 1-way HLA matching in the 3 loci. Further, we analyzed HLA typing of 906 donor-recipient pairs who underwent LDLT. There were 5 cases with donor-dominant one-way matching in 2 loci and 2 with donor-dominant one-way matching in 1 locus. All of those cases except 1, who died from an unrelated cause, are alive without an obvious presentation of GVHD. In conclusion, our results suggest that the total number of loci with donor-dominant one-way HLA matching is important for determining the risk of fatal GVHD following LDLT, and that DNA typing of HLA alleles is indispensable in some cases to identify the true risk of donor-dominant 1-way HLA matching. *Liver Transpl* 12:140–145, 2006.

© 2005 AASLD.

Received May 25, 2005; accepted July 28, 2005.

Graft-vs.-host disease (GVHD) is an uncommon but devastating complication following liver transplantation that results from the engraftment of T lymphocytes associated with the liver graft. It is characterized by fever, skin rash, diarrhea, or pancytopenia, which usually occurs 2 to 6 weeks after the procedure.^{1–3} One-way matching between a human leukocyte antigen (HLA)-homozygous donor and a haploidentical recipient is a recognized risk factor for GVHD after transplantation.^{4,5} Although such a combination of donor and recipient HLA is extremely rare in case of cadaver donor liver transplantation, complete donor-dominant 1-way HLA matching between donor and recipient is a realistic possibility in living donor liver transplantation (LDLT) cases, because most of those donors are genetically related to the respective recipients. Recently, it was

shown that use of an HLA-homozygous donor resulting in donor-dominant one-way HLA matching significantly increases the risk of developing GVHD after LDLT, and some have insisted that such donors should be completely excluded.^{6,7} However, the precise impact of HLA matching between donor and recipient on the incidence of GVHD has not been clarified. In the present study, we reviewed all reported cases of fatal GVHD after LDLT in Japan and focused on the number of loci with HLA matching between donor and recipient.

PATIENTS AND METHODS

In this retrospective study, we investigated the incidence of fatal GVHD following LDLT in Japan at the time of writing and reviewed all the cases, including

Abbreviations: GVHD, graft-vs.-host disease; HLA, human leukocyte antigen; LDLT, living donor liver transplantation. Address reprint requests to Hideya Kamei, MD, Department of Transplantation Surgery, Nagoya University Hospital, 65 Tsurumai-cho, Showa-ku, Nagoya, 466-8550 Japan. Telephone: 81-52-744-2237; FAX: 81-52-744-2248; E-mail: kamei@med.nagoya-u.ac.jp

DOI 10.1002/lt.20573

Published online in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com).

ours, and analyzed the ages of the recipient and donor, donor relation, original disease, initial symptom, Grucksberg stage (peak),⁸ onset and course, and HLA type of each recipient and donor. Serologic HLA typing had been performed in all donors and recipients for HLA-A, -B, and -DR according to microlymphotoxicity testing using well-standardized alloantisera.^{9,10} A polymerase chain reaction technique was subsequently applied if indicated, using DNA samples of the recipients and donors extracted from peripheral blood lymphocytes or preserved lymphocytes, which were typed for HLA-A, -B, and -DR using a polymerase chain reaction sequence-specific primer¹¹⁻¹³ or restriction fragment length polymorphism method.^{14,15} In addition, we collected HLA typing results for 906 donor-recipient pairs who underwent LDLT at Nagoya University Hospital and Kyoto University Hospital from October 1990 to March 2004. The diagnosis of GVHD was based on clinical signs characterized by fever, skin rash, diarrhea, or pancytopenia, and supported by pathologic findings of a skin biopsy consistent with GVHD or the presence of a donor-derived chimerism in peripheral blood.¹⁶

RESULTS

A total of 8 cases of fatal GVHD after LDLT have been identified in Japan, of whom 2 were infants (Table 1). These patients were transplanted from October 1996 to April 2003. The donor age ranged from 20 to 62 yr old, and recipient age in the 6 adult cases ranged from 37 to 62 yr old. Four of the donors were a son, 3 were mothers, and 1 was a sister of the respective recipients. During the donor selection process, 2 donors with a known potential risk of GVHD were selected because of a lack of alternative candidates. Most of the initial symptoms of GVHD were skin rash with or without fever. The median number of days before appearance of the initial symptom was 40 (range, 14-114), and the median number of days after transplantation to death was 130 (range, 36-540). Regarding peak Gluckberg clinical grade, 4 of the cases were grade 3 and 2 were grade 4.

As for HLA matching between recipient and donor, the serological technique showed that all cases except 1 (case 8) had donor-dominant one-way HLA matching in 3 loci of HLA-A, -B, and -DR, while case 8 had donor-dominant one-way HLA matching in 2 loci of HLA-A and -DR with the B locus neutral because of the homozygote status of the recipient. Following the onset and diagnosis of GVHD, HLA of both the donor and the recipient in the latter case was retyped using the PCR technique, which revealed donor-dominant one-way HLA matching in all 3 loci due to a minor heterogeneity in locus B of the recipient. Consequently, all 8 cases of fatal GVHD after LDLT identified in Japan had donor-dominant one-way HLA matching in 3 loci of HLA-A, -B, and -DR.

Nine cases with donor-dominant one-way matching in 3 loci were identified among 906 donor-recipient pairs who underwent LDLT (Table 2). Among these 9 pairs, fatal GVHD occurred in 4 cases that were in-

cluded in 8 fatal GVHD cases reviewed in this report. Among the other 5 cases with donor-dominant HLA matching in 3 loci, 3 are alive for a median 61 months without obvious GVHD. Twenty-six cases with donor-dominant 1-way matching in 2 loci were identified among them. Of those, the remaining HLA locus was identical in 5 (both homozygote in 4 and both heterozygote in 1) and 1 haplotype mismatch in 21 (Table 2). There were no cases with donor-dominant one-way matching in 2 loci and 2 mismatch in the other locus. Further, 171 cases with donor-dominant one-way matching in 1 locus were also identified, of which 2 cases were identical in the other 2 loci, 41 were identical in the other 1 locus, and 128 were not identical in the other 2 loci. Five cases with donor-dominant one-way matching in 2 loci and an identical combination in the other locus, and 2 cases with donor-dominant one-way HLA matching in 1 locus and an identical combination in the other 2 loci were identified among the 906 donor-recipient pairs who underwent LDLT. All of these cases were alive at the time of writing without clinical presentation of GVHD except for 2 patients who died (cases 3 and 5), 1 because of an intracerebral hemorrhage and 1 from idiopathic thrombocytopenic purpura and autoimmune hemolytic anemia, of whom neither had clinical signs of skin rash, diarrhea, or fever (Table 3). Although these HLA combinations also seem to contribute theoretically to GVHD, none received the diagnosis of GVHD; this suggests that the number of vectors directing GVHD contribute to the risk of fatal GVHD.

DISCUSSION

GVHD following liver transplantation is difficult to control and devastating in most cases. Clinical symptoms of GVHD after liver transplantation typically become overt between 2 and 8 weeks after transplantation,¹ which is consistent with all cases except 1 in our review. That patient developed GVHD 114 days following transplantation, which was presented first as a skin rash. We could not find any appropriate explanation for the relative delay of the onset in this case. Nemoto et al.⁶ reported that case as chronic GVHD after liver transplantation, and it was controlled with administrations of methylprednisolone and tacrolimus, though we later confirmed by personal communication that the patient died from infection due to GVHD. The median onset time of transfusion-associated GVHD is about 10 days¹⁷; thus, GVHD following liver transplantation can occur late as compared with transfusion-associated GVHD.

As for the donor relationship, in 4 of the 8 cases of fatal GVHD after LDLT the donors were a son, while in 3 they were the mother, and in 1 the sister. This finding demonstrates that GVHD derived from one-way HLA matching can occur even between siblings.

The clinical symptoms of GVHD are generally characterized by fever, skin rash, diarrhea, and/or pancytopenia. Unlike GVHD that follows allogeneic bone marrow or stem cell transplantation, where the biliary epithelium is one of the major targets that results in

TABLE 1. Clinical Characteristics, Donor and Recipient HLA, Initial Symptom, and Clinical Course of the Cases with Fatal GVHD After LDLT

Case no.	Age	HLA			Original disease	Donor relationship	Onset (POD)	Initial symptoms	Other symptoms	Death (POD)	Glucksberg clinical grade (peak)
		A locus	B locus	DR (DRB1*)							
1	Donor	24,-	52,-	*1502,-	PBC	Sister	24	Skin rash	Diarrhea, fever	36	Grade 3
	Recipient	24,31	52,62	*0901,*1502							
2	Donor	*2402,-	*5201,-	*1502,-	HCC	Son	38	Skin rash, fever	Diarrhea, pancytopenia	149	Grade 3
	Recipient	*2402,*3101	*5201,*3501	*1502,*0803							
3	Donor	33,-	44,-	6,-	HCC, alcohol	Son	35	Fever, diarrhea	Skin rash, leukopenia	61	Grade 4
	Recipient	33,24	44,62	6,4							
4	Donor	24,-	52,-	15,-	HCC, HCV	Son	42	Skin rash	Fever	139	Grade 2
	Recipient	24,31	52,51	15,14							
5	Donor	A3301/03,-	*4402,-	*1301-02,-	PBC	Son	114	Skin rash	Fever	540	Grade 2
	Recipient	*3301/03,*2601-07	*4402,*4006	*1301-02,*09012							
6	Donor	24,-	52,-	*1502,-	BA	Mother	14	Skin rash, fever	Diarrhea, pancytopenia	43	Grade 4
	Recipient	24,2	52,61	*1502,*0802							
7	Donor	2,-	44,-	13,-	BA	Mother	23	Skin rash	Fever, diarrhea	217	Grade 3
	Recipient	2,23	44,54	13,04							
8	Donor	*3303,-	44,-(*4403,-)	*1302,-	Alcohol	Mother	24	Skin rash	Fever, diarrhea	36	Grade 3
	Recipient	*3303,*0301	44,-(*4403,*4402)	*1302,*0403							

Abbreviations: HLA, human leukocyte antigen; LDLT, living donor liver transplantation; PBC, primary biliary cirrhosis; HCC, hepatocellular carcinoma; BA, biliary atresia; POD, postoperative day.

TABLE 2. Donor-Recipient HLA in Cases With Donor-Dominant 1-way Matching

Relation of HLA matching between donor and recipient	Number of cases	GVHD incidence
Donor-dominant 1-way HLA matching at 3 loci	9	4 (44%)
Donor-dominant 1-way HLA matching at 2 loci	26	0
The other locus		
Homo-homo identical	4	
Hetero-hetero identical	1	
1-mismatch	21	
2-mismatch	0	
Donor-dominant 1-way HLA matching at 1 locus	171	0
The other 2 loci		
Identical in both loci	2	
Identical in one locus	41	
Not identical in both loci	128	

TABLE 3. Cases With Donor-Dominant 1-Way Matching at 2 Loci or 1 Locus and Identical at the Other Locus

Case no.	Age	HLA			Original disease	Donor relationship	Outcome (follow-up)
		A locus	B locus	DR (DRB1*)			
1							
Donor	34	24,-	62,-	4,-	BA	Father	Alive (13 yr)
Recipient	2	24,-	62,51	4,9			
2							
Donor	33	24,-	61,-	10,-	BA	Father	Alive (8 yr)
Recipient	1	24,-	61,35	10,9			
3							
Donor	42	11,-	39,-	8,-	BA	Father	Death (36 days)
Recipient	9	11,-	39,35	8,4			
4							
Donor	41	24,33	44,-	13,-	BA	Mother	Alive (7 yr)
Recipient	16	24,33	44,52	13,15			
5							
Donor	27	24,- (*2402,-)	7,- (*0702,-)	1,- (*0101,-)	HCC	Son	Death (5 months)
Recipient	57	24,- (*2402,-)	7,52 (*0702,*5201)	1,15 (*0101,*1502)			
6							
Donor	56	33,-	44,-	13,-	FHF	Father	Alive (2 yr)
Recipient	23	33,-	44,-	13,8			
7							
Donor	46	24,-	55,62	4,-	Caroli's disease	Father	Alive (2 yr)
Recipient	16	24,-	55,62	4,9			

Abbreviations: HLA, human leukocyte antigen; LDLT, living donor liver transplantation; BA, biliary atresia; HCC, hepatocellular carcinoma; FHF, fulminant hepatic failure; POD, postoperative day.

abnormal liver function,⁵ the transplanted liver is not a target of GVHD, as both the liver and the immunocompetent cells responsible have the same donor origin.^{2,16} Taylor et al.² noted that the outcome of GVHD is closely related to its clinical pattern, with prognosis particularly poor in those patients who were presented with a fever, as 29 of 30 (97%) reported adult cases died following presentation with fever, while patients with a skin rash alone survived. All of the presented patients with fatal GVHD developed not only a skin rash, but also a fever as the initial symptom or later. Therefore,

fever accompanying skin rash seems to be an important prognostic sign in GVHD following LDLT irrespective of whether it is the initial symptom or not. And each was rated as greater than Glucksberg grade 2. Glucksberg et al.⁸ reported that there were no significant differences between grades 0 and 1, grades 2 and 3, and grades 3 and 4 for survival, whereas the difference between grades 1 and 2 was highly significant. However, evaluation of the severity of GVHD following liver transplantation based on Glucksberg grade may be difficult, because liver function is usually normal in those patients.

Close HLA matching between donor and recipient is one of the risk factors for the development of GVHD.^{1,2} Several authors have reported that use of a graft from an HLA-homozygous donor with 1-way donor-recipient HLA matching led to an extremely high risk of developing GVHD in LDLT.^{7,18,19} However, none have analyzed the differential impact of the number of loci with one-way HLA matching on the risk of fatal GVHD following LDLT. Homozygosity at all HLA loci is not as rare as might be expected from a mathematical calculation of all haplotypes.²⁰ One study found that 1.6% of Caucasian blood donors demonstrate this condition.²¹ This is in contrast with the data from the Japanese Red Cross Society showing that approximately 3.2% of blood donors in Japan have the condition. While the probability of one-way HLA matching between nonrelatives is 1 in 800, it is 1 in 100, 1 in 190, and 1 in 180 in combinations of parent-child, sibling-sibling, and grandparent-grandchild, respectively.²² Therefore, the risk of encountering donor-dominant one-way HLA matching may be extremely high in an LDLT setting as compared to with a cadaver donor.⁷ Kiuchi et al.¹⁹ analyzed a large series of LDLT cases and reported that one-way HLA matching in 2 or more loci prone to GVHD was 3.9% (1.4% in 3 loci), and 1 in 4 cases with complete one-way HLA matching in 3 loci died from GVHD. Therefore, the risk of GVHD after liver transplantation seems to be high in Japan, though several cases have also been reported in the United States despite the theoretically low risk.^{1,18}

We investigated HLA matching between the recipient and donor in all cases of fatal GVHD after LDLT in Japan. Undiagnosed GVHD may have occurred, because the early symptoms are often nonspecific and often self-limited, making it difficult to distinguish from an infectious disease or drug reaction. DNA typing demonstrated that all of the cases had donor-dominant one-way HLA matching in the 3 loci of HLA-A, -B, and -DR. Fatal GVHD has not occurred in any cases with donor-dominant one-way matching in 2 loci or those with 1-way matching in 1 locus, despite that such 1-way matching theoretically contributes to GVHD, because the host defense system of the recipient is unable to recognize and eliminate donor cells, and donor cells recognize the unshared haplotypes as foreign and react against them.

Our results suggest that the risk of fatal GVHD following LDLT may depend on the number of loci with donor-dominant one-way HLA matching. This is very important information for donor selection and can help avoid unnecessary donor exclusion. However, additional investigations of whether fatal GVHD can occur in cases with donor-dominant one-way matching in 1 or 2 loci must be performed carefully, as well as discussion of cases that did not develop GVHD despite donor-dominant one-way matching in 3 loci.

In conclusion, homozygous donor with one-way donor-dominant HLA matching at 3 loci should be excluded if possible, because of the very high risk of developing fatal GVHD. However, in those with donor-dominant one-way HLA matching at 2 or fewer loci, the

evidence for exclusion is not sufficient. Therefore, when such a donor is the only candidate for LDLT, it seems acceptable, following fully informed consent to the theoretical risk of GVHD. In addition, DNA typing of HLA alleles is strongly recommended for combinations carrying a suspected risk of GVHD.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors express their sincere gratitude to the Second Department of Surgery, Dokkyo University School of Medicine (Dr. T. Nemoto), the Second Department of Surgery, Hiroshima University School of Medicine (Dr. H. Tashiro), and the Department of Surgery, Kyushu University School of Medicine (Dr. Y. Soejima), as well as the Department of Transplant Surgery, Kyoto University School of Medicine (Dr. M. Kasahara), for providing clinical data on cases of fatal GVHD after LDLT.

REFERENCES

1. Smith DM, Agura E, Netto G, Collins R, Lery M, Goldstein R, et al. Liver transplant-associated graft-versus-host disease. *Transplantation* 2003;75:118-126.
2. Taylor AL, Gibbs P, Bradley JA. Acute graft versus host disease following liver transplantation: the enemy within. *Am J Transplant* 2004;4:466-474.
3. Pirenne J, Benedetti E, Dunn DL. Graft versus host response: clinical and biological relevance after transplantation of solid organs. *Transplant Rev* 1996;10:46-48.
4. Thaler M, Shamiss A, Orgad S, Huszar M, Nussinovitch N, Meisei S, et al. The role of blood HLA-homozygous donors in fatal transfusion-associated graft-versus-host disease after openheart surgery. *N Engl J Med* 1989;321:25-28.
5. Aoun E, Shamseddine A, Chehal A, Obeid M, Taher A. Transfusion-associated GVHD: 10 years' experience at American University of Beirut-Medical Center. *Transfusion* 2003;43:1672-1676.
6. Nemoto T, Kubota K, Kita J, Shimada M, Rokkaku K, Tagaya N, et al. Unusual onset of chronic graft-versus-host disease after adult living-related liver transplantation from a homozygous donor. *Transplantation* 2003;75:733-736.
7. Soejima Y, Shimada M, Suehiro T, Hiroshige S, Gondo H, Takami A, et al. Graft-versus-host disease following living donor liver transplantation. *Liver Transplantation* 2004;10:460-464.
8. Glucksberg H, Storb R, Feter A, Buckner CD, Neiman PE, Cliff RA, et al. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HLA-matched sibling donors. *Transplantation* 1974;18:295-304.
9. Werner C, Klouda FT, Correa MC, Vassalli P, Jeannet M. Isolation of B and T lymphocyte by nylon fiber columns. *Tissue Antigens* 1977;9:227-229.
10. Vartdal F, Gaudernack G, Funderud S, Bratlie A, Lea T, Ugelstad J, Thorsby E. HLA class I and II typing using cells positively selected from blood by immunomagnetic isolation—a fast and reliable technique. *Tissue Antigens* 1986;28:301-312.
11. Bunce M, O'Neill CM, Barnardo MC, Krausa P, Browning MJ, Morris PJ, Welsh KI. Phototyping comprehensive DNA typing for HLA-A, B, C, DRB1, DRB3, DRB4, DRB5, and DQB1 by PCR with 144 primer mixes utilizing sequence-specific primers (PCR-SSP). *Tissue Antigens* 1995;46:355-367.
12. Blasczyk R, Hahn U, Wehling J, Huhn D, Salama A. Complete subtyping of the HLA-A locus by sequence-specific amplification followed by direct sequencing or single-stand