

ミコフェノール酸モフェチルによって 著効した胆管消失症候群の1例

山本栄和, 亀井秀弥, 藤本康弘, 木内哲也

名古屋大学医学部附属病院移植外科

■はじめに

胆管消失症候群 (vanishing bile duct syndrome; VBDS)¹⁾とは、先天的あるいは後天的に種々の原因によって生じる細胆管の減少・消失を伴う病態のことである。その病因として、免疫学的要因、遺伝的要因、血管性要因、感染性要因、薬物性要因および中毒性要因などがあげられる²⁾。免疫系を介するものとしては原発性胆汁性肝硬変 (PBC) や原発性硬化性胆管炎 (PSC) など、循環障害で起こるものとしては経肝動脈塞栓術後などがある。また、VBDSの起因薬剤としては、サルファ剤、抗生物質、メチルドパなどが報告されている。一方、肝移植術後のVBDSやductopeniaなどと呼ばれるbile duct loss (胆管消失)は、慢性拒絶の特徴とされる場合が多い。このような病態は進行性の胆管障害あるいは胆管消失の結果、臨床的には進行性の胆汁うっ滞をきたすものであり、同時に動脈系において閉塞性血管病変を伴うことが多い。このような確定診断に至ったときには、非可逆的障害で移植肝不全をもたらす、治療法として打つ手がなく再移植しか残されていないことが多い。今回、われわれは診断・治療方針の決定に難渋したが、ミコフェノール酸モフェチル (MMF) 開始後から肝機能が改善した症例を経験したので報告する。

症例

前医における経過：27歳女性。平成13年8月20日頃から食欲不振、褐色尿が出現し、眼球結膜の黄染を自覚したため、近医を受診し入院となった。その後9月2日には脳症が出現し、原因不明の劇症肝炎亜急性型と診断され、生体肝移植施行となった。

手術

9月7日に父をドナーとし、左葉グラフト (345 g, 体重比 0.72%) を用いて生体肝移植が行われた。胆管について

は胆管胆管吻合が施行された。

術後経過

術直後サイトメガロウイルス (CMV) 感染を3回経験し、また2回の急性拒絶反応を認めたが、ステロイドパルス療法にて軽快し12月に退院となった。

平成14年2月に肝静脈のoutflow blockを認め、経皮的に肝静脈のバルーン拡張術が行われた。また、平成15年4月には胆管胆管吻合部に狭窄を認めたため、内視鏡的に狭窄部のバルーン拡張術を行い一時は改善したが、8月に胆管吻合部の再狭窄を認め再度同処置が行われた。しかし改善はみられず、PTCDチューブ留置となり経過観察されていた。しばらくして胆管吻合部の狭窄は改善したものの、依然T-Bil 18 mg/dLと減黄不良であったため肝生検が行われた。肝生検にて自己免疫性肝炎様であるという所見を得るが確定診断には至らなかった。ステロイド (プレドニゾロン 0.5 mg/kg/日) の投与を開始して経過観察のうえ、平成16年2月外来通院に切り替えられたが、再移植の適応を求めて当院紹介受診となった。

当院来院後 (図1)：平成16年3月11日に当院を受診し、エコー上肝血流に異常はなく、胆管拡張もなかったが、血液データ上はAST 89 IU/L, ALT 120 IU/L, T-Bil 15.1 mg/dL, γ -GTP 1,728 IU/Lと依然高値であり、前医の12月の肝生検所見で小葉内胆管の消失、細胆管の減少が認められたため慢性胆管炎や慢性拒絶を考慮し、またこれ以上病状の進行があった場合の再移植の必要性も考え、MMF 1,000 mg/日を追加投与したうえでプレドニゾロンを0.3 mg/kg/日に減量した。MMFによる副作用がないことを確認し、3月18日からはMMF 1,500 mg/日に増量し、プレドニゾロンを0.25 mg/kg/日まで減量した。3月23日に肝生検を施行し、生検所見では肝小葉に散在性に壊死炎症反応がみられ、中心静脈域に線維増生が目立ち、グリソン鞘を中心に胆汁うっ滞を認めた。グリソン鞘は胆

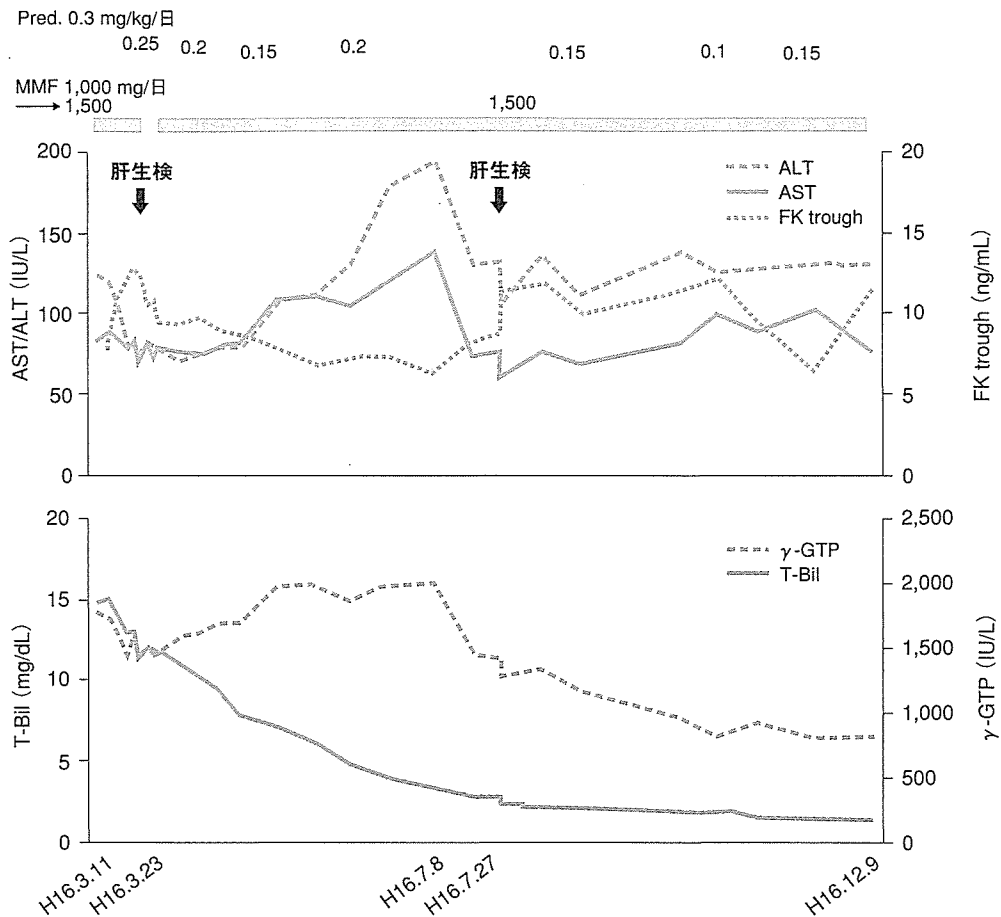


図1 術後経過(当院来院後)

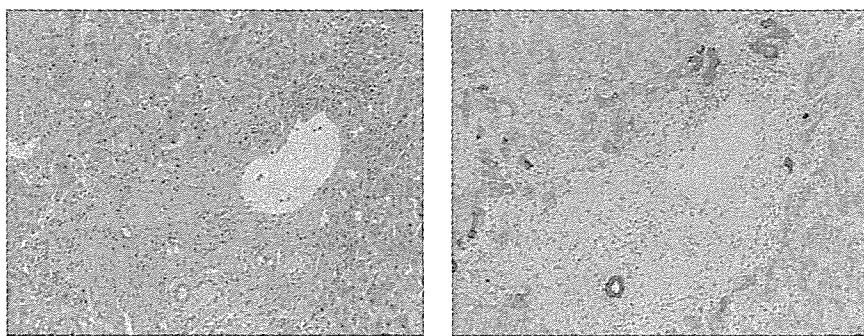


図2 平成16年3月23日の肝生検組織像
HE染色(左), サイトケラチン染色(右)
とも小葉間胆管レベルでの胆管の変性と減少が目立つ。

管の減少を認め、サイトケラチン陽性となる胆管は減少し、とくに小葉間胆管レベルでの減少が強かった(図2)。一部に慢性胆管炎を疑う所見も認めため診断には苦慮したが、この時点では持続的な胆管炎により起こったVBDSを疑い、3月25日からいったんMMFの投与を中止した。MMF中止前はAST 70 IU/L, ALT 76 IU/L, T-Bil 11.7 mg/dL, γ -GTP 1,428 IU/Lであった。しかし、MMF中止4日後AST 82 IU/L, ALT 83 IU/L, T-Bil 12.0 mg/dL, γ -GTP 1,496 IU/Lと再上昇しはじめたため、免疫学的関

与も否定できず、MMF 1,500 mg/日を再投与することにした。MMF再投与後からプレドニゾロンを0.2 mg/kg/日まで減量し、タクロリムス(FK506)濃度は10 ng/mLあたりを目標として管理した。1ヵ月後にはT-Bil 7.9 mg/dLまで低下したので、プレドニゾロンは0.15 mg/kg/日まで減量を試みた。5月13日にT-Bil 7.2 mg/dLとさらに改善を認めたものの、AST 109 IU/L, ALT 107 IU/L, γ -GTP 1,980 IU/Lと胆道系酵素が再上昇したためMMF 1,500 mg/日で続行し、プレドニゾロンを再度0.2 mg/kg/日まで増量し経

過を観察した。その後、T-Bilは順調に低下していったが、AST、ALT、 γ -GTPは改善と悪化を繰り返し、7月8日にはAST 140 IU/L、ALT 196 IU/L、T-Bil 3.4 mg/dL、 γ -GTP 1,996 IU/Lとなった。その際、FK506の血中濃度が6.8 ng/mLと目標より低く、FK506を増量し、プレドニゾロンを0.15 mg/kg/日に減量した。以後、7月22日にAST 74 IU/L、ALT 130 IU/L、T-Bil 2.7 mg/dL、 γ -GTP 1,452 IU/Lと改善し、組織検査が必要と考えられたため7月27日に肝生検を施行した。壊死炎症反応はほとんど観察されず高度な胆汁うっ滞も完全に消失し、肝細胞内に軽度な胆汁うっ滞を認めるのみであった。また、グリソン鞘によっては明らかな胆管の減少がみられる部分があるものの、ほとんど著変をみない部分も存在していた。血液データの改善もあり、治療を続行した。9月30日にはT-Bil 1.7 mg/dL、 γ -GTP 943 IU/Lとなり、プレドニゾロンを0.1 mg/kg/日に減量した。10月13日のデータではトランスアミナーゼの上昇、T-Bil 1.9 mg/dLの上昇を認めたため、プレドニゾロンを0.15 mg/kg/日に増量した。現在、トランスアミナーゼが改善し、T-Bilは1.3 mg/dLまで低下してきている。

■ 考察

脳死肝移植において慢性拒絶の発生率は3～5%³⁾で、生体肝移植では3.3%⁴⁾とほぼ同様の発生率である。本症例では、胆管狭窄の既往があり、吻合部狭窄の拡張術を繰り返し、PTCDチューブを長期間留置しており、常時胆管炎を繰り返していた状態であった。そのため、一時は慢性胆管炎に起因したVBDSを疑い診断に難渋したが、結果的に慢性拒絶に伴うVBDSと考えている。胆道系酵素が著しく上昇していたことがVBDSでは定型的でないと考えられたが、ビリルビンの低下に次いでこれも低下してきている。

最近の報告では、CMV感染⁵⁾やHLA matchingの特異なパターン⁶⁾がVBDSに相互に関係しているとされ、本症例も初回入院時に3回のCMV感染と2回の急性拒絶の既往があった。

また、治療としては、Inomataら⁴⁾の報告ではVBDS(慢性拒絶)と診断された14例のレシピエントのうち7

例は再移植を受け、5例は再移植を受けず死亡し、再移植を受けず生存しているのは2例のみであった。その2例はアザチオプリンの追加投与にて改善している。また、Hubcsherら⁷⁾は6例のVBDSを経験し、1例はOKT3の投与を行い、残り5例は診断初期にステロイドの投与で改善したことを報告し、Kluppら⁸⁾は、MMFの追加投与にて慢性拒絶が改善したことを報告している。本症例も同様にVBDSに対しMMFを投与し、有効性を確認することで慢性拒絶の診断を追認することになった。

■ まとめ

本症例はVBDSを引き起こした病因の診断に難渋したが、MMFの追加投与により肝機能の改善が得られた。今回、再移植を考慮する慢性拒絶の病態にMMFが著効を示す可能性が示唆された。

参考文献

1. Neuberger J, Portmann B, Macdougall BR, *et al.* Recurrence of primary biliary cirrhosis after liver transplantation. *N Engl J Med* 1982; 306: 1-4.
2. Sherlock S. The syndrome of disappearing intrahepatic bile ducts. *Lancet* 1987; 2: 493-496.
3. Demetris AJ, Murase N, Lee RG, *et al.* Chronic rejection. A general overview of histopathology and pathophysiology with emphasis on liver, heart and intestinal allografts. *Ann Transplant* 1997; 2: 27-44.
4. Inomata Y, Tanaka K. Pathogenesis and treatment of bile duct loss after liver transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2001; 8: 316-322.
5. O'Grady JG, Alexander GJ, Sutherland S, *et al.* Cytomegalovirus infection and donor/recipient HLA antigens: interdependent co-factors in pathogenesis of vanishing bile-duct syndrome after liver transplantation. *Lancet* 1988; 2: 302-305.
6. Donaldson PT, Alexander GJ, O'Grady J, *et al.* Evidence for an immune response to HLA class I antigens in the vanishing-bileduct syndrome after liver transplantation. *Lancet* 1987; 1: 945-951.
7. Hubscher SG, Buckels JA, Elias E, *et al.* Vanishing bile-duct syndrome following liver transplantation—is it reversible? *Transplantation* 1991; 51: 1004-1010.
8. Klupp J, Bechstein WO, Platz KP, *et al.* Mycophenolate mofetil added to immunosuppression after liver transplantation—first results. *Transpl Int* 1997; 10: 223-228.

特集

肝細胞癌—今日の治療戦略—

肝癌の治療戦略

肝癌に対する肝移植

Liver transplantation for hepatocellular carcinoma

藤本 康弘
FUJIMOTO Yasuhiro

須田 竜一郎
SUDA Ryuichiro

亀井 秀弥
KAMEI Hideya

山本 栄和
YAMAMOTO Hidekazu

木内 哲也*
KIUCHI Tetsuya

肝癌に対する治療手段の一つとしての肝移植は、移植の検討を始める時期、進行肝癌に対する移植適応、移植前治療、医療費負担などさまざまな問題点を抱えている。日本では生体ドナーによる肝移植が主であるため、ドナーの安全性の観点からもその適応決定には慎重にならざるを得ない。担癌レシピエントが至適時期に移植が受けられるようにするため、移植に携わる医師は肝移植のさらなる成績向上に努め、肝癌の治療に第一線で携わる医師に治療オプションの一つとして早い段階から思い浮かべていただけるようにしたい。

はじめに

肝癌に対しては、別項で詳述されているように経皮的治療、動注化学療法、動脈塞栓術、肝切除術などさまざまな治療法が単独ないしは組み合わせて行われており、一定の効果をあげてきている¹⁾。しかしながら進行癌、ないしは進行癌でなくとも肝予備能が低下した肝不全症例においてはそれらの治療法では限界があり、肝移植が治療法のオプションにあがる。肝移植は癌病変の除去と同時にその背景にある慢性肝疾患を根本的に治療できるという利点があるといえる。肝移植の適応としての肝癌は大きな位置を占めており、名古屋大学附属病院移植外科においても2003年1月から本年5月末までの成人に対する肝移植症例29例(全移植症例数43例)中、肝癌に対する移植は13例

と成人症例の45%にのぼっている。

本稿では、まず肝癌に対する肝移植にまつわる問題点に触れ、ついで、単一施設での肝癌に対する肝移植成績を示す(京都大学移植外科：高田泰次先生のご好意による)。最後に、肝癌に対する肝移植の問題点への対応案を提示することとする。

I. 肝癌に対する肝移植の問題点

1. 肝移植の検討を始める時期

周術期管理や手術関連死亡をさけるという観点からは、全身状態に余力のあるうち、つまり可及的の早期の移植が望ましい。しかしながら、移植以外の治療法の進歩がみられること、感染症、腎

名古屋大学医学部附属病院移植外科 *教授

Key words: 肝移植/肝癌/移植適応/ミラノ基準/JIS score

機能障害、癌再発の惹起²⁾といった免疫抑制剤の副作用、生体移植であればドナーにかかる負担などから、やみくもに肝移植につきすすむことは得策ではない。また個々の移植の適応を検討するにあたっては、肝臓癌の進行度のみならず肝障害の進行度を含めて検討する必要がある。

脳死移植での公平な臓器分配を目指して米国で2002年まで用いられていた Child-Pugh システムをベースとした UNOS 基準では、待機期間中に癌が進行し移植が受けられない担癌待機症例が多数生じたため、その後の MELD score (重症度に応じて6点から40点まで分布)では米国 TNM 分類で T1 症例 (腫瘍は1個で径が1.9 cm まで)に20点の加点、米国 TNM 分類で T2 症例 (ミラノ基準内: 遠隔転移がないこと、脈管浸潤が明らかでないこと、腫瘍径、個数が5 cm × 1 ないしは3 cm × 3 を超えないこと³⁾)の症例には24点の加点を行うこととしたが、今度は逆に非癌肝不全症例が移植を受けずに亡くなる例が目立つようになるなど「さじ加減」がむずかしい(その後 T1 への加点は廃止され T2 への加点は22点となった⁴⁾)。また、日本では生体移植を主体に考えざるを得ないため、医学的、精神的、社会的準備期間がとれるのが望ましい。

2. 進行肝臓癌に対する移植適応

「どの程度の進行度までなら肝移植が有効な手だてとなりうるか」という問題に対しては「ミラノ基準」が一つの目安となっている。つまり、ミラノ基準内であれば移植適応とし、そうでなければ適応外とするというものである。しかし、血縁ないしは夫婦といった家族関係を背景とした生体移植においては、「健康なドナーにメスをいれて得られたグラフト使用が正当化できるか」という点を十分検討する必要があるものの、ミラノ基準逸脱症例を必ずしも適応外とせずケースバイケースで対応していることが、国の内外を問わず、少なからずある⁵⁾⁶⁾。当院でも13例(うち9例生存)の肝臓癌に対する移植のうち3例がいわゆる「ミラノ基準」外に施行されている。

3. 移植前治療

治療手段にもよるが、移植前治療を重ねると一般的には移植手術自体にはマイナスに働くことがある。われわれも、進行癌のため数施設で打つ手が無いといわれ、最終的に名大を受診した症例を経験している。当該患者は軽快退院できたものの移植手術自体は、複数回の肝切除により癒着剝離に時間を要し、頻回の動脈塞栓術により肝動脈閉塞をきたしていたため、血管グラフト間置を余儀なくされた。ただし、脳死移植待機中は経皮的治療が移植への 'bridge' として有用との報告がある。

4. 医療費負担

日本における肝臓への肝移植の大きな問題は、術前検査で「ミラノ基準」を超えていると診断がつくと、保険適用外となってしまうことである。肝移植の保険適用拡大が行われたため、「ミラノ基準」外の肝臓のみが現行の保険制度でまかなわれていない。一つのカテゴリーの疾患がその進行度により、保険適用内外に振り分けられるというのは他の疾患ではみられず、患者側にも医療者側にも混乱を引き起こすもととなっている。

II. 肝臓癌に対する肝移植成績

京都大学移植外科にて1999年2月以降施行された103例の患者背景について表1にまとめた。

表1 症例プロフィール

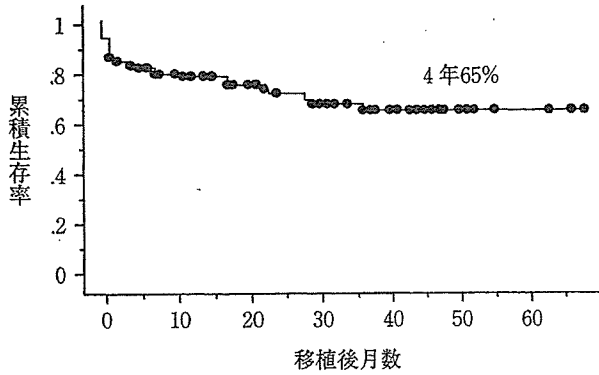


図1 移植後累積生存率

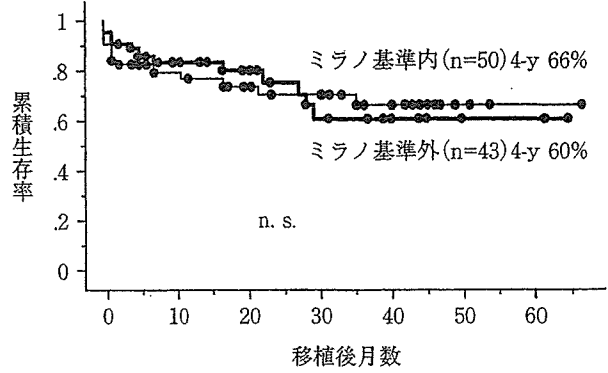


図2 術前ミラノ基準と累積生存率
(incidental tumor 除く93例)

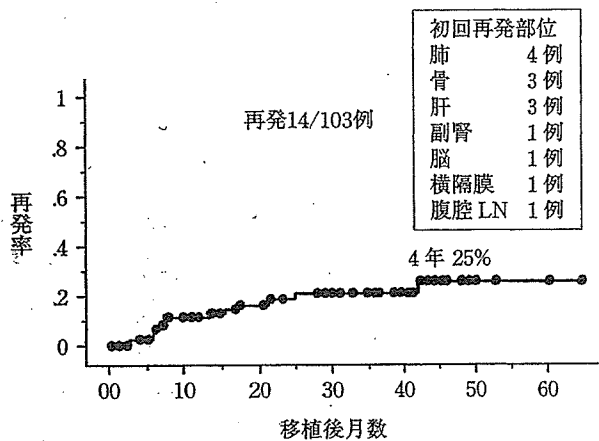


図3 移植後累積再発率

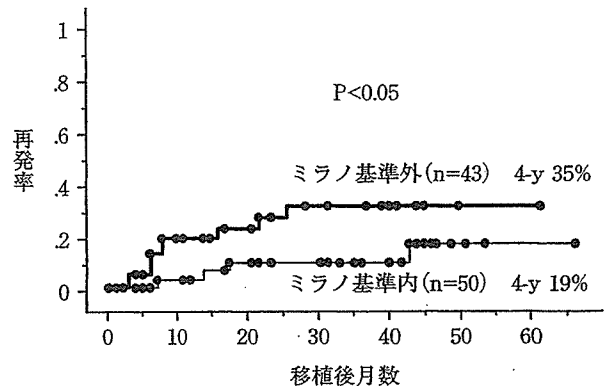


図4 術前ミラノ基準と累積再発率
(incidental tumor 除く93例)

脈管浸潤症例を除外しているため Stage IV-A (原発性肝癌取扱い規約) は適応外だが、若年患者のため例外的に移植を受けている。

全103例の4年累積生存率は65%であった(図1)。Incidental tumor を除く93例で、術前診断にてミラノ基準内の症例とミラノ基準外の症例を比較すると4年累積生存率はおおの66%、60%となり有意差を認めなかった(図2)。

移植後の再発は14例にみられ、非癌死を打ち切りとした場合の全体の累積再発率は4年で25%であった(図3)。初回再発部位は肺が最も多く4例にみられ、骨、移植肝と続く。再発後の長期生存例はほとんどない。

累積再発率をミラノ基準内の症例とミラノ基準外の症例にわけて比較すると4年再発率はおお

の19%、35%となり、累積生存率と異なり有意差を認めた(図4)。これは、手術関連の合併症による移植術後早期死亡が少なくないことも関連しているが、今後観察期間の延長と症例数の増加に伴い生存率にも有意差がみられるようになると予想される。しかしながら、ミラノ基準外症例43例のうち9名が3年以上無再発で生存している(無再発生存率56%)。

Incidental tumor を除く93例について移植後累積生存率を移植紹介時のJIS score 別に検討してみたところ、各群間に有意差を認めなかった(図5)。対照として、移植以外の治療を受けた症例(JIS score は肝癌の診断がついた時点でのもの)の累積生存率と比較してみたところ、JIS score 2 の群にて肝移植をうけた患者の生存率が

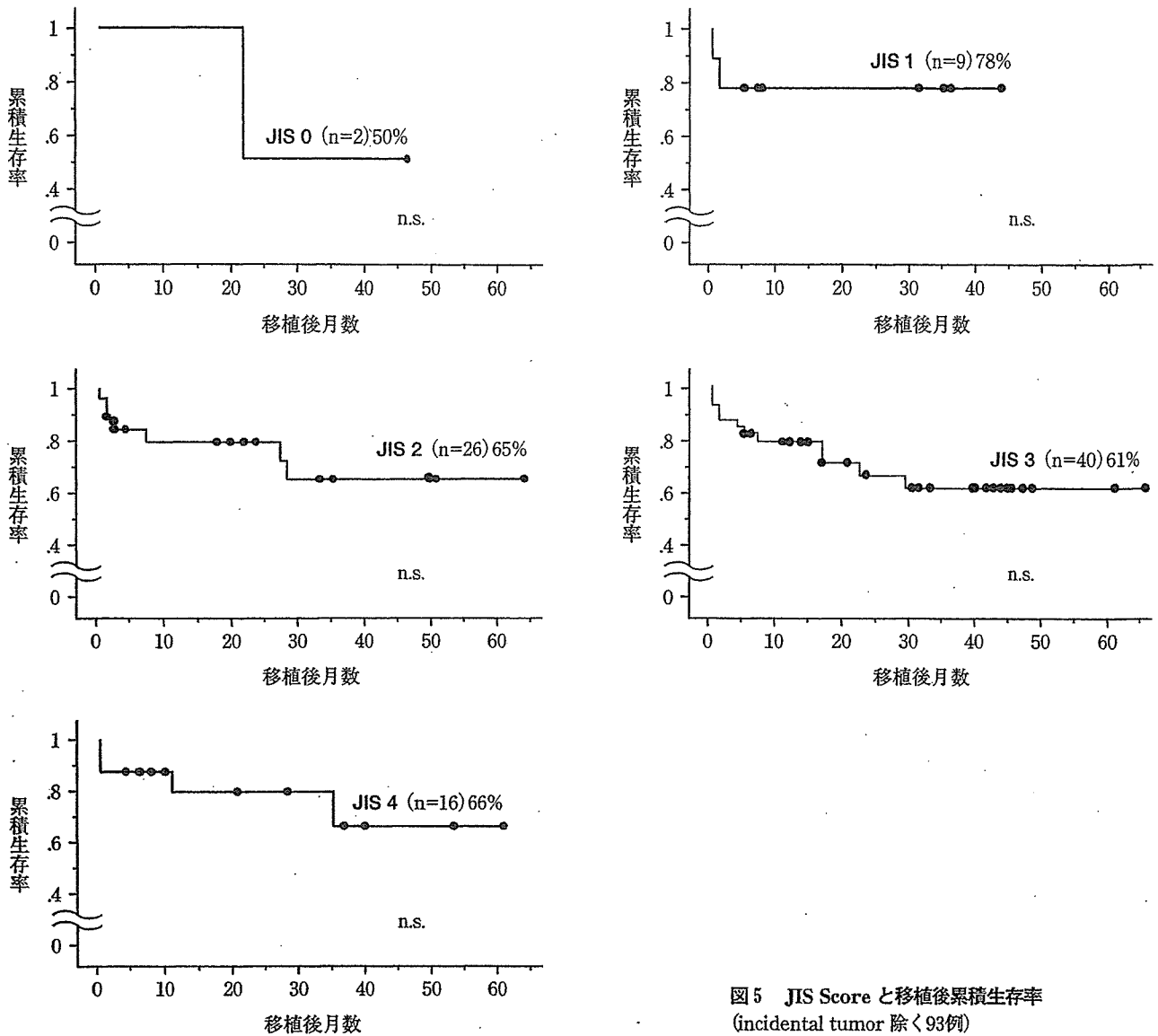


図5 JIS Score と移植後累積生存率 (incidental tumor 除く93例)

肝移植以外の治療を受けた患者の生存率を上回った(図6)⁷⁾。

最後に、移植後無再発生存率を肝移植をうけるまでの治療回数別に比較したところ、治療なしの群と治療を3回以上受けている群で有意に生存率が低下していた。治療なしの群は、肝臓というよりは肝不全に対して移植をうけており、術前状態がわるいことの反映と考えられた(図7)。また、治療を3回以上受けている群は、他の群にくらべてミラノ基準外の症例の割合が高い(データ表示なし)。移植以外の治療を繰り返しているうちに癌が進行し、最終手段として移植をうけたものの、再発の割合が高いものと考えられる。

III. 問題点の対応案

1. 肝移植の検討を始める時期

肝不全徴候が前面に出る症例では、Child Bでいわゆる life threatening complications (肝性脳症、食道静脈瘤破裂、特発性腹膜炎のいずれか) をきたした症例、ないしは Child C であれば、癌の有無にかかわらず、移植施設へ紹介いただき共同診療を開始させていただくとよいと考える。また担癌症例については、初回治療後、再発した時点で共同診療を開始させていただければ理想的である。この段階で移植施設へご連絡いただくと、

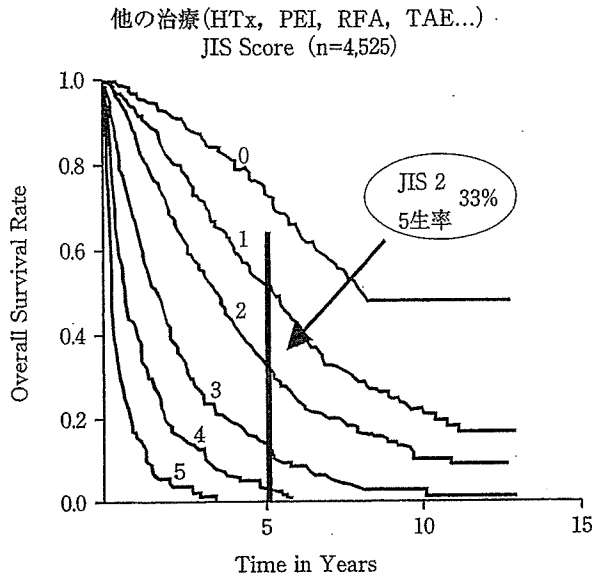


図6 JIS Score からみた肝細胞癌予後の比較

余裕を持って肝移植を最終手段ではなくオプションとして、医療側も患者側も検討できると考える。生体ドナー検討にも余裕ができ、無用なプレッシャーやなし崩し的なドナー選択が避けられるであろう。腫瘍の急激な増悪を未然に察知するため、AFP 陽性症例では6ヵ月毎のCT, AFP 陰性症例では3ヵ月毎のCTにて移植待機中の経過観察を行うのがよいと考える。

2. 進行肝癌に対する移植適応

ミラノ基準内で移植すれば、術後再発の危険性が低いのは共通の認識である。ただし、ミラノ基準外でも無再発生存率が56%とゼロではないことを考えると、進行肝癌に対する移植は施設毎の方針、および当該ドナー、レシピエントの意向にて個々に決定してもよいと考える。ただし、生体ドナーのリスク、負担につき仔細に検討のうえ、十分なインフォームド・コンセントも含め、医学的、倫理的に慎重に対応する必要がある。肝外転移がないこと、画像診断上血管浸潤を認めないこと、が必須条件なのはいうまでもない。

3. 移植前治療

移植を視野に入れた場合、3回以上の移植前治療は避けた方が望ましい。また、とくに開腹術の

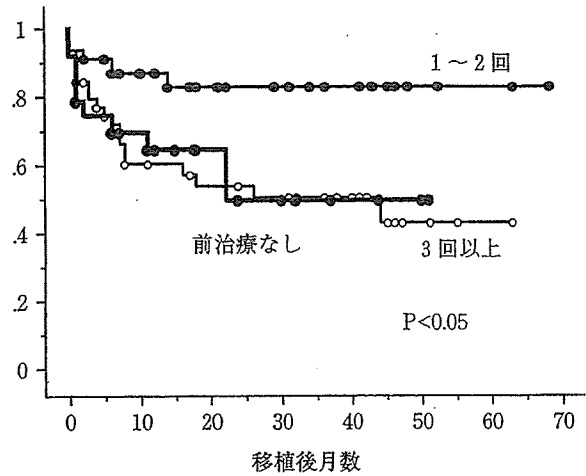


図7 過去治療回数と移植後無再発生存率

既往は移植の際にはリスクファクターとなる。具体的には、開腹アプローチで移植に望む場合S7, 8領域の切除術後の横隔膜との癒着は剥離が困難となることも多い。また外側区域と胃小弯側の癒着も剥離に難渋することがある。よって食道静脈瘤に対する血行郭清術も、移植を考えた場合は極力避けたい。

4. 医療費負担

中長期的には、ミラノ基準外症例も含めて保険適用となるよう働きかけていくのがリーズナブルと考える。そのためにはミラノ基準外症例の階層化を行い、もし成績がミラノ基準内に比べて遜色ない群が同定できればそこから保険適用を広げていくことになると思う。それまでは可能な症例から、欧米の脳死肝移植でなされているがごとく経皮的治療、動注化学療法、動脈塞栓術などでdown stagingし、ミラノ基準外から内に遷移させ移植に望むのも一方であろう¹⁾。

さいごに

肝移植全体の成績は5年生存率で70~80%というレベルに達しており、待機症例でかつ術後の癒着など手術手技的に難度を上げる要因がなければ80~90%に達するまでに成熟してきている。少ないながらも起こりうる難治性拒絶反応や、C型肝硬変に対する移植後必発であるC型肝炎再発へ

の対策を移植に携わる者が提示することによって肝移植の成績はさらに向上するであろう。また、脳死移植を推進することで、生体ドナーにまつわるリスク、負担を回避でき、より多くの方に移植が受け入れていただけるようになるであろう。第

一線で肝臓と戦っておられる先生方には、現在よりほんの少しだけ早めに、肝臓治療のオプションとして肝移植を思い浮かべていただけることで、進行肝臓の治療に肝移植が貢献できると考える。

文 献

- 1) AS Befeler, PH Hayashi, et al: Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology* 128: 1752-1764, 2005.
- 2) M Vivarelli, A Cucchetti, et al: Analysis of Risk Factors for Tumor Recurrence After Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: Key Role of Immunosuppression. *Liver Transplantation*. 11: 497-503, 2005.
- 3) V Mazzaferro, E Regalia, et al: Liver Transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 334: 693-699, 1996.
- 4) RH Wiesner, RB Freeman, et al: Liver Transplantation for Hepatocellular Cancer: The Impact of the MELD Allocation Policy. *Gastroenterology* 127: S261-267, 2004.
- 5) S Todo, H Furukawa: Living Donor Liver Transplantation for Adult Patients With Hepatocellular Carcinoma, Experience in Japan. *Annals of Surgery* 240: 451-461, 2004.
- 6) J Goodman, SC Glasgow, et al: Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma, Expanding Special Priority to Include Stage III Disease. *Arch Surg* 140: 459-464, 2005.
- 7) M Kudo, H Chung, et al: Validation of a New Prognostic Staging System for Hepatocellular Carcinoma: the JIS Score Compared With the CLIP Score. *Hepatology* 40: 1396-1405, 2004.

肝移植と深在性真菌症

名古屋大学医学部付属病院移植外科

亀井秀弥, 木内哲也

要旨: 実質臓器移植後の重症感染症のなかで、深在性真菌症によるものは、細菌感染症やウイルス感染症によるものと比べ頻度こそ低いものの、依然として致死率が高い。なかでも肝移植は、肺移植と並んで深在性真菌症の頻度が最も高い領域のひとつである。肝移植患者では、移植前からの潜在感染あるいは内因性感染が多いことが特徴である。移植前後の監視培養陽性は必ずしも深在性真菌症の存在を意味するものではないが、移植後の経過や予後、あるいは抗真菌薬予防投与あるいは先制攻撃的治療開始の指標として重要と考えている。また、同様の血中 β -D glucan についても、臨床診断が確定する前の先取りの治療開始の指標として大変有用である。治療に関しては、抗真菌薬投与の前に、抗生剤の適正使用やカテーテルなどの抜去、さらに移植肝機能の安定化、免疫抑制剤の適正化などが重要である。

【索引用語】 肝移植, 深在性真菌症, β -D グルカン, 抗真菌薬

はじめに

実質臓器移植後の重症感染症のなかで、深在性真菌症によるものは、細菌感染症やウイルス感染症によるものと比べ、頻度こそ低いものの依然として致死率が高い。なかでも肝移植は、肺移植と並んで深在性真菌症の頻度が最も高い領域のひとつである¹⁾(表1)。臓器移植後の深在性真菌症の臨床経験は、本邦においては欧米よりはるかに浅いが、一方では、症例の蓄積をもつ欧米においてさえ、移植後真菌症の予防と治療に関する知見はまだまだ十分に体系化されていない。本邦においても、手術手技の安定、免疫抑制剤の発達などに伴い、肝移植症例は増加しつつあり、その成績も向上しているが、さらなる向上のためには、深在性真菌症の危険性と予防、

治療法についての認識を深めることが重要である。本稿では、肝移植患者における深在性真菌症の現状とその対策を概説した。

臓器移植患者における真菌症

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て行われる治療である。よって、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ければならない。また、移植前に細菌・真菌感染の治療歴があり、これによる菌交代を起こしていることも少なくない。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続くので、長期にわたって真菌症への注意が必要である。感染症のリスクを考える場合、患者の“総合的免疫低下状態 (net state of immune suppression)”と治療的侵襲の大きさだけでなく、体外・体内の環境因子までも考慮しなければならない²⁾(表2)。臓器移植患者における真菌感染の多くは *Candida* と *Aspergillus* によって引き起こされ、手術における技術的な進歩と危険因子の認識に基づく予防的あるいは先制攻撃的抗真菌薬投与によってその頻度は1980～1990年代にかけて減少したものの、一度発症した場合の死亡率は依然高い³⁾。肝移植領域では、術後早期の侵襲性カンジダ症の頻度は劇的に減少したものの、侵襲性ア

表1 臓器移植患者における深在性真菌感染症の頻度

移植臓器	深在性真菌症の発症頻度 (%)	起因菌の頻度 (%)	
		<i>Aspergillus</i>	<i>Candida</i>
腎臓	1.4～14	0～10	90～95
心臓	5～21	77～91	8～23
肝臓	7～42	9～34	35～91
肺/心肺	15～35	25～50	43～72
小腸	40～59	0～3.6	80～100
膵臓	18～38	0～3	97～100

表2 臓器移植患者における総合的免疫能低下の因子
'Net State' of Immunosuppressi

・ 免疫抑制剤の種類, 量, 期間, 投与間隔
・ 原疾患, 合併疾患, 年齢
・ 皮膚・粘膜・中膜バリアにおける異物, 損傷 Ex. カテーテル, 組織壊死, 血腫・液体貯留・癒着
・ 白血球, リンパ球減少
・ グロブリン, 補体, オプソニン減少 Ex. 大量腹水・胸水喪失
・ 代謝病態 Ex. 低栄養, 異化亢進, 尿毒症, 高血糖
・ ウイルスによる免疫修飾の可能性 Ex. CMV, EBV, HBV, HCV, HIV

スペルギルス症の頻度は増加し始めており⁴⁾, また臓器移植全体で, 少数ながら *Aspergillus* 以外のマイセリア真菌の増加も報告されている⁵⁾。

I. 肝移植後深在性真菌症の特徴

深在性真菌症の名称は, 皮膚・粘膜などにみられる表在性真菌症との対比で用いられる。深在性真菌症は好中球減少を伴う血液疾患や臓器移植患者などに合併することが多い予後不良な病態であるが, 近年は外科領域や救急領域などでも増加傾向が示されている。

1980年代の米国の報告によれば, 肝移植後40%の症例に真菌感染が発生し, その70%が *Candida*, 20%が *Aspergillus* によるものであったとされている⁶⁾。真菌感染の多くは移植後1ヵ月以内に集中し, 真菌感染を合併した症例の死亡率は70%に及ぶ。とくに *Candida* 感染はその40%が軽快するのに対して, *Aspergillus* によるものは結果的に全例が死亡している。肝移植後真菌感染の背景としては, 術前からのステロイドや抗菌薬の使用, 長時間の移植手術, 術後抗菌薬の長期使用, ステロイドによる拒絶治療があげられる⁶⁾。危険因子として, 手術時間, 再移植, 移植時の輸血量, 胸部または腹部の再手術, サイトメガロ・ウイルス感染の先行⁷⁾, 術後の細菌感染症, 胆管空腸吻合⁸⁾などがあげられる。起因菌それぞれの危険因子としては, *Candida* は腹腔内出血, *Aspergillus* は劇症肝炎, *Cryptococcus* はサイトメガロ・ウイルス感染などがあげられている⁹⁾(表3)。部位としては, 腹腔内感染や気道感染に始まって播種性となる場合が多く, 一臓器に局限するものは比較的少ない。肝移植後早期の深在性真菌感染症の多くが, 移植前に潜在していた感染あるいは感染源の遷延・増悪や顕在化によるものであると考えられる。手術や外科的合併症を契機として発症する場合も, その多くは内因性で, その危険因子を術

表3 肝移植における深在性真菌症の危険因子

<i>Candida</i> 属	<i>Aspergillus</i> 属	<i>Cryptococcus</i> 属
長時間の移植手術	劇症肝炎	高度な免疫抑制
再開腹	高度な免疫抑制	CMV 感染症
広域スペクトラム 抗生剤の長期使用	CMV 感染症	
ICU 滞在, 気管内挿管, 長期透析		
CMV 感染症		
腹腔内出血		

前の状態に求めることができる場合が少なくない。すなわち, 移植前のステロイド多用や多剤抗菌薬の使用, カテーテルなどの長期留置によって高度の菌交代をきたし, すでに移植前に複数の部位から真菌が検出されたり, β -D glucan の高値を認めたりする症例もまれではない。このような症例は, 移植後深在性真菌症を発症するハイリスク群といえる。また移植後の慢性期に, 強力な拒絶治療を契機に真菌感染が顕在化する場合は, 内因性に加えて外因性感染の関与の可能性も大きい。また, もう一つの重要な感染経路として移植肝を介したドナー由来あるいは臓器保存過程での汚染も報告されている¹⁰⁾が, これは極めてまれである。

II. 肝移植周術期における深在性真菌症の診断

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。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 colonization を把握しておくことは重要である。しかしながら, 監視培養は真菌感染の重要な情報ではあるが 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, 気管支・肺胞洗浄などと画像診断, 臨床所見を加えた総合的な診断となることが多い。

1. 臨床症状

広域抗菌薬に反応しない発熱を呈する場合, 臨床症状や画像所見, 血清診断も含めて本症を疑ってみる。細菌・ウイルス感染発症時にも真菌症の合併を疑うことは必要である。しかしながら, 術直後より, ステロイドを含む免疫抑制剤を投与されている肝移植周術期に関しては, 真菌感染症を伴っていても, 典型的な症状を示さないことも多い。やはり常に真菌感染を念頭に置き, 次に述べる各種診断検査を定期的に施行することが, 実際の臨床の場では重要である。

2. 診断法

A) 肝移植周術期における真菌検出

上述したように、肝移植患者に限らず、体表・体内のいずれかの部位から真菌が検出された場合、単なる colonization と infection の併存とを区別することはしばしば容易ではない。深在性真菌症患者の多くに、先行する colonization がみられるものの、感染に至らない colonization も多い。報告によれば肝移植において、深在性真菌症に対する監視培養の感受性は 73%，特異性は 50%であったという¹¹⁾。真菌の検出部位としては、移植前は体表あるいは消化管・上気道などの（準）不潔部位がほとんどであるが、術後は尿・胸腹水・胆汁・カテーテル・血液などの清潔部位が半数近くを占める。移植手術直後は、これらの清潔部位の多くが体外と交通するため、真菌の検出がただちに深在性真菌症を示すことにはならないが、それを示唆する重要な所見となる。検出菌種としては、以前は *C.albicans* が 80%以上であったが、*C.tropicalis* や *C.parapsilosis* も次第に増加し、とくに azole 系抗真菌薬抵抗性の *C.glabrata* などが近年 10%程度まで増加しており、これは抗真菌薬の予防的使用と無関係ではないと思われる。真菌の検出がどの程度深在性感染の危険を示唆するかは議論のあるところではあるが、報告によれば、移植前真菌検出例の 54%が ICU 管理症例で（非検出例は 18%）、術後の真菌検出率 62%（術前非検出例で 45%）、術後死亡率 39%（術前非検出例は 14%）といずれも高くなっている¹²⁾。また移植後早期の真菌検出に関しても、その部位数が増えるほど、移植前の監視培養陽性が重要な背景になっており、重症細菌・真菌感染の合併率も死亡率も著しく高くなっている¹²⁾。

B) 肝移植周術期における血清学的真菌検査

欧米における肝移植では、現在でも真菌学的検査と臨床所見による診断が中心で、各種の抗原検査や遺伝子診断法は一部の施設で用いられている程度である¹³⁾。一方、本邦では独自の血清学的診断法として(1→3)- β -D-glucan の臨床使用が発達している¹⁴⁾。2003年2月に発表された臓器移植領域のガイドライン¹⁵⁾には、 β -D-glucan 測定が補助診断として盛り込まれているものの、確定診断となる基準にはなっていない。しかし、 β -D-glucan が高値である肝移植症例に対しては、有熱症状などがなくても抗真菌薬の投与を考慮すべきと考えている。血液製剤や透析膜などの影響で擬陽性となる可能性もあるとされるが、臨床的にはこれらの前後で有意な影響はないと考えている。 β -D-glucan に関して、肝移植後は多くの症例で術後数日以内に一過性の軽度上昇を示すこと、さらに β -D-glucan はカリニ肺

炎でも陽性となるが、クリプトコッカスやムコール、さらに浸潤性になる前のアスペルギルス症では陰性を示すことは知っておく必要がある。

C) 遺伝子診断

深在性真菌症については、微生物学的検査や病理組織学的検査に基づく診断には限界がある。これを補うために血清診断が用いられること、さらにはその有用性についてもすでに述べた。しかし現行の血清診断用の検査は、とくに早期発見での感度または特異度が必ずしも満足できるレベルに達していないなどの点で、その有用性が制約されているといわざるを得ない。このような理由から、1990年代に入ると真菌の分子生物学の進歩と相まって、真菌症の遺伝子診断に関する研究が活発に行われるようになった。これは真菌に特異的な DNA 塩基配列を通常無菌的な臨床検体から検出することによって培養が陽性であった場合とほぼ同等に診断的意義を与えようとするものである。真菌症診断への分子生物学的アプローチは、次の2つに大別される。すなわち、菌種特異的 DNA プローブを用いた分離菌の確認と菌種同定、もう一つは PCR 法による臨床検体（血液その他の体液など）中の真菌 DNA の増幅・検出による起因菌の確認と同定、である。しかし DNA プローブを実際の臨床検体に適応することは困難であり、PCR 法が主流となっている。遺伝子検査法の適応範囲としては、臨床検体からの真菌 DNA の検出・同定と分離菌株の同定・型別があげられる。急性白血病や幹細胞移植患者における週1回の PCR 法による真菌症診断は感度 100%，特異性 73%であったと報告されている¹⁶⁾。肝移植領域における深在性真菌症においても今後期待される診断法である。

III. 肝移植周術期における深在性真菌症診断の現状

現時点では、剖検時を除くと、完全な無菌部位や組織内の真菌の検出によって確定診断に至る症例は極めて少なく、またこうした診断で治療を開始するのではまず救命できない。不潔部位を含めた監視培養が生存率との何らかの相関を示す一方、本来の無菌部位でも肝移植後には体外と交通するために colonization があり得るが、感染してもその徴候が明確でない場合があるとすると、監視培養の結果は preemptive（先取りの）治療の根拠として極めて重要であると考えられる。同様に、汚染による偽陽性や肝における代謝遅延の影響があり得るとしても、血清学的診断としての血中 β -D-glucan の臨床的意

表4 臓器移植領域における深在性真菌症治療

カンジダ症	
予防的治療	局所的 NYS (ナイスタチン) : 1回 500,000 単位/5ml × 3~4 回/日 全身性 FLCZ 経口投与または点滴静注 : 1回 100~200mg/日分 1~2 MCZ 点滴静注 : 10mg/kg/日持続点滴 (または分 2~4/日) ITCZ 経口投与 : 1回 100~200mg/日 AMPH 点滴静注 : 0.2~0.3mg/kg/日
経験的治療 (先制攻撃的治療を含む)	FLCZ 点滴静注 : 1回 200~400mg/日分 1~2 MCZ 点滴静注 : 10~15mg/kg/日持続点滴 (または分 2~4/日) AMPH 点滴静注 : 0.2~0.5mg/kg/日
標的治療	FLCZ 点滴静注 : 1回 200~400mg/日分 1~2 MCZ 点滴静注 : 15~20mg/kg/日持続点滴 (または分 2~4/日) MCFG 点滴静注 : 1回 100~150mg/日 AMPH 点滴静注 : 0.5~1.0mg/kg/日
侵襲製アスペルギルス症	
予防的治療	局所的 AMPH 吸入 : 1回 10~15mg × 1~2 回/日 全身性 ITCZ 経口投与 : 1回 100~200mg/日 AMPH 点滴静注 : 0.2~0.3mg/kg/日
経験的治療 (先制攻撃的治療を含む)	AMPH 点滴静注 : 0.5~1.0mg/kg/日 ITCZ 経口投与 : 200~400mg/日
標的治療	MCZ 点滴静注 : 15~20mg/kg/日持続点滴 (または分 2~4/日) AMPH 点滴静注 : 1.0~1.5mg/kg/日 +5-FC 経口投与 100mg/kg/日 MCFG 点滴静注 : 1回 150~300mg/日 ITCZ 経口投与 : 400~600mg/日 (初期治療には用いない)

義は大きいと考えている。実際、筆者らの施設でも、積極的にかつ定期的に β -D-glucan を測定し、早期診断、早期治療開始の、さらには治療中止の指標としている。

IV. 予防と治療

深在性真菌症の診療については深在性真菌症のガイドライン作成委員会による深在性真菌症の診断・治療ガイドラインが発表されている¹⁵⁾。今後は深在性真菌症の診療には本ガイドラインを用いた標準化された医療が必要となると考えられる。現在、日本国内で上市され深在性真菌症治療に使用されている抗真菌薬にはポリエンマクロライド系の Amphotericin B (AMPH-B)、フロロピリミジン系の Flucytosine (5-FC)、アゾール系の Miconazole (MCZ), Fluconazole (FLCZ) とそのプロドラッグである Fosfluconazole (FFCZ), Itraconazole (ITCZ), およびキャンディン系抗真菌薬 (水溶性

リポペプチド系抗真菌薬 Micafungin (MCFG) の4系統7薬剤がある。また、アゾール系の新薬である Voriconazole (VCZ) もあり、その効果に期待したい。

移植前症例では、まず潜伏感染や colonization を検出し菌交代を極力是正するよう、抗菌薬の使用を制限することが重要である。抗菌薬の使用制限は、移植後においても大変重要な因子で、標的の確定していない抗真菌薬や、病巣への到達の不確かな抗菌薬を漫然と使用することで、深在性真菌症が惹起される危険を十分に認識することが重要である。一方、肝移植後は、カテーテルなどの異物挿入によって皮膚粘膜バリアが破壊される機会が多く、こうした機会を極力減らす努力も必要である。肝移植では、腹腔内を中心とした感染防御の要である肝が交換され、初期にはその機能が不安定である。さらに生体肝移植では得られる肝の大きさが依然として最適とはいえない。したがって、提供者の安全を考慮しな

がら、常に大きさと質の点で最良の移植肝が得られるように努力が必要である。移植後も、移植肝の状態が最良に維持されるように経腸栄養を積極的に行うなどの工夫が必要である。

1. 予防投与 (Prophylaxis)

抗真菌薬の予防投与は各施設や移植臓器によって異なる。Fluconazole (FLCZ) の予防投与も行われるが、対象はハイリスク患者に限定し、すべての移植患者に行うべきでないとした意見もある^{17) 18)}。

肝移植のハイリスク症例に対するカンジダ感染予防には Fluconazole (FLCZ), Miconazole (MCZ), Itraconazole (ITCZ) が用いられ、有効であるとする報告もある¹⁹⁾。選択的腸管内除菌 (selective bowel decontamination: SBD) の一部として用いられるニスタチンや非吸収性の Amphotericin B (AMPH-B) と比較すると、FCZ では colonozation の減少がみられるが、いずれも侵襲性カンジダ症の予防効果は疑問である^{7) 20)}。気道からの *Aspergillus* 検出は、肝移植ではほとんど常に侵襲性病変の存在を意味し、すでに気道以外への播種を持つ場合が少なくない。すなわちこの時点での抗真菌薬投与は“治療”とみなすべきである。一方、ITCZ や低用量の AMPH が肝移植患者のアスペルギルス感染予防に有効とする確証は得られていない。また、高用量の AMPH は、その腎毒性のために移植患者では使いにくい面がある。

なお、カリニ肺炎では ST 合剤が投与され、1 日 1 錠か 1 日 1～2 錠を週に 3 日間の経口投与で高い予防効果がある。

2. 先制攻撃的治療

ハイリスク患者群において、真菌学的検査や血清診断の結果にしたがって感染症としての症状が現れるよりも前に、先取りして治療を行うものであり、予防と並んで重要かつ有効な手段である²¹⁾。FLCZ 200～400mg/日を投与するが、AMPH 0.2～0.3mg/kg/日を投与することもある。また最近では MCFG50～150mg/日の投与も行われる。MCZ を用いる場合は、10mg/kg/日を 24 時間持続点滴または 2～4 回に分けて投与する。

3. 経験的治療 (Empiric therapy)

真菌感染症を疑った場合に行われる。FLCZ200～400mg/日の点滴静注が選択されることが多い。効果が得られない場合や人工物装着時、また菌種によっては AMPH 0.2～0.5 mg/Kg/日を 24 時間持続点滴または 2～4 回に分けて投与する。

4. 標的治療 (Targeted therapy)

確定診断例や、また診断基準としては確定では

なくとも真菌感染症が強く疑われる場合には、確定診断例に準じて治療を行うこともある (表 4)。

5. 薬剤間相互作用

治療にあたっては、免疫抑制剤 (tacrolims や ciclosporin) と併用薬 (抗真菌薬ではとくにアゾール系) との薬剤間相互作用 (薬剤の血中濃度上昇または低下、腎毒性の増強) に注意が必要で、血中濃度の注意深いモニタリングが必要である。

6. 治療的抗真菌薬投与の現状

臓器移植患者における深在性真菌症の治療の原則は、ほかの免疫不全患者と大きくは変わらない。移植臓器の状況が許す限り免疫抑制剤は減量すべきであり、カテーテルなどの異物の除去や感染巣自体の外科的除去もほかの領域以上に重要である。高用量のアゾール系薬剤も用いられるが、MCFG の登場までは AMPH が治療薬の中心にあった。AMPH は、多くの症例でほかの薬剤による骨髄抑制や腎障害を増強するため、これらに目をつぶって治療を継続しないかぎり奏功は期待できない。日本ではまだ使用できないリボソーム型、コロイド型、lipid complex といった脂質型 AMPH は、とくに腎障害の軽減によって高用量が使用できるため、欧米では汎用されるが、その高いコストばかりでなく治療成績にはやはり限界がある。5-FC と AMPH, アゾール系薬剤と AMPH といった併用も、ほかの領域と同様に行われる。ITCZ は胸部臓器移植のアスペルギルス感染治療に用いられるが、低酸環境での吸収の問題から腹部臓器移植では使いにくい場合がある。FLCZ は、副作用や免疫抑制剤との相互作用が少ない点、消化管吸収や髄液移行がよい点などから使いやすいが、*Aspergillus* ばかりでなく *C.krusei* や *C.glabrata* には効きにくい難点がある。MCZ は少なくとも *in vitro* ではこの点で少し利点があり、本邦を中心に持続静注投与が行われている。最近登場した MCFG は、予防的あるいは先制攻撃的使用についてのデータはまだないものの、腎障害の少ない点と *Aspergillus* に対する効果に加え、*C.parapsilosis* を除いた *Candida* に対する効果もあり、肝移植領域での汎用が期待される。

おわりに

手術手技の向上や免疫抑制剤の発達などに伴い、生体肝移植の術後成績は安定してきた感がある。しかしその一方で、生体肝移植患者における術後感染症は、いまだに死亡率に最も大きな影響を与えている因子である。とくに、深在性真菌症はリスクが高く、予後を左右する因子の一つとなっている。近年、

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) Gladly 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.

生体肝移植における感染症*

名古屋大学医学部附属病院移植外科

山本 栄和 長井 俊志 須田 竜一郎
亀井 秀弥 藤本 康弘 木内 哲也

* Infectious complication in living donor liver transplantation

キーワード：生体肝移植，細菌感染，真菌感染，ウイルス感染

要旨：末期肝疾患を扱う肝移植領域では，術前状態が不良で易感染性であることが少なくない。肝移植術前の安易な抗生剤使用や長期の使用は菌交代を助長して術後の感染のリスクを高めるため，術前からの適切な管理が必要となってくる。さらに，術後においては免疫抑制剤の使用が不可欠であるため，拒絶反応を制御しつつ，つねに感染症を念頭に置いた管理が必要である。また，肝臓が直接生体免疫に関与していることから，感染予防の点からも移植肝機能を良好に維持することが重要である。

はじめに

生体肝移植は，わが国では1989年にはじめて行われ，その開始から16年しか経っていない若い医療である。しかし，最近では保険診療の適用拡大に応じ，年々症例が増加している。また，移植患者はほかの治療の患者と異なり，術後に拒絶反応を予防するため免疫抑制剤の投与が不可欠であるため，術前・術後管理においては感染症に対する配慮が必要である。術前，肝外に活動性感染があれば原則として肝移植は禁忌となる。

われわれは年間20例を超す生体肝移植を施行しており，本稿では2004年1月～2005年6月までに当院で経験した成人初回血液型適合移植症例21例を中心に術前・術後感染症対策について概説する。

肝と免疫¹⁾

肝臓という臓器は，生体内において免疫系と深くかかわっている。胎生期には主な造血臓器となり，また，骨髄が障害されたときには髄外造血の

場となり得る。こういった肝臓における免疫系やサイトカインネットワークには類洞壁細胞が大きな役割を果たしていると考えられている。類洞壁細胞はKupffer細胞，類洞内皮細胞，伊東細胞などで構成されている。

1. Kupffer細胞

Kupffer細胞は肝臓の類洞腔内に存在する組織マクロファージで，全身の70～80%を占め，類洞壁細胞全体の35%を占めている。腸管由来のエンドトキシンなどの異物を貪食し，生体防御に大きく関与している。また，種々の刺激を受けてTNF，TGF- α ， $-\beta$ ，IL-1，-6，プロスタグランジン，HGFなどを産生する。

2. 類洞内皮細胞

類洞内皮細胞は類洞腔を覆う細胞で，類洞壁細胞全体の45%を占めている。NO，HGF，IL-1，-6，プロスタグランジン，エンドセリンなどを産生するほか，Kupffer細胞の機能が低下した際に，血流中で異物の排除を行う。

3. 伊東細胞

伊東細胞はDisse腔に存在する細胞で，類洞壁

細胞全体の13%を占めている。肝内の線維化形成に関与し、TGF- α 、 $-\beta$ 、IL-1、 -6 などのサイトカインやHGFなどを産生する。生体内に存在するビタミンAの80~90%を貯蔵している。また、類洞の血流調節を制御していると推察されている。



肝硬変患者と感染症

肝移植の適応となるような末期肝硬変患者では、一般に細菌感染に対する防御能が低下している。肝硬変における網内系機能低下はよく知られており、Kupffer細胞の減少、機能低下も報告されている。また、肝硬変患者での好中球の遊走能や貪食能低下なども報告されている。このような末期肝硬変患者においては、以下のような感染症を合併することも少なくない。

1. 特発性細菌性腹膜炎 (spontaneous bacterial peritonitis : 以下, SBP)

腹水を伴う肝硬変患者の8~27%に合併し、予後に大きく影響する^{2,3)}。また、術前に活動性のSBPを認める場合、肝移植は軽快するまで禁忌となる。発熱・腹痛などの臨床症状を呈し、腹水培養や腹水中好中球数($250/\text{mm}^3 <$)で診断に至る。同定される分離細菌としては、*E. coli*、*Klebsiella pneumonia*などが中心である。

2. 呼吸器、胸膜感染症

肝硬変患者における肺炎合併率は高い。また、肝硬変腹水患者ではしばしば胸水を認め、特発性細菌性胸膜炎 (spontaneous bacterial empyema : SBE) を合併することもある。



肝移植における術前感染対策

肝移植前に肝外の活動性感染を伴った場合は、その軽快まで移植は禁忌となる。上記のように、末期肝硬変患者では術前から生体防御機能の破綻によって易感染性であり、潜在的に保菌状態であることも多い。移植後、免疫抑制剤の投与により顕在化することがあるため注意を要する。基本的には菌交代や耐性菌出現が懸念されるため、安易な抗生剤投与は控えることが望ましい。また、長期間の抗生剤使用は深在性真菌症の危険因子とな

るため、必要最小限にとどめる。また、術前に一般細菌培養(喀痰、尿、便など)を行って菌交代を評価し、術後抗生剤の選択の参考にしている。

当院において、術前臨床的にSBPを合併した症例および術前副鼻腔真菌症を合併した症例を例に、術前・術後の経過について紹介したい。

(症例1)

患者: 62歳, 男性, C型肝硬変, MELDスコア17.5。

術前5日前に腹痛を自覚し、翌日には 38.9°C の発熱を認めた。同日、腹水穿刺を行い、腹水中細胞数 $448/\text{mm}^3$ で好中球数が $112/\text{mm}^3$ と診断基準を満たさなかったが、臨床的にSBPと診断し、術前の4日間にセフェム系第3世代抗生剤を使用して解熱を得、移植手術が可能となった。

(症例2)

患者: 61歳, 男性, B型肝硬変・肝細胞癌, MELDスコア16.0。

副鼻腔炎の既往があり、術前CT, MRI(図1)で真菌性副鼻腔炎と診断され、画像からアスペルギルスによるものが疑われた。移植術前に副鼻腔のドレナージ治療を行うには、その後の感染播種の高リスクが高く、また、根治するまでかなりの期間を要すると推測されたため、原疾患の進行度も考慮し、真菌性副鼻腔炎は未治療のまま肝移植を施行した。移植後免疫抑制下での感染の増悪が懸念されたため、術後ミカファンギンナトリウムの予防的投与と β -Dグルカンのモニターを行い、副鼻腔炎は再燃することなく、経過良好に退院した。抗真菌剤はイトリゾール®に変更して、ステロイド剤終了後も6か月間継続した。



肝移植における術後感染対策

生体肝移植術後は免疫抑制剤の使用によって易感染性となり、感染は容易に重篤化し、肝移植術後の死亡原因の30%を占めるとする報告もある。移植前の潜在感染の増悪や手術、胆汁漏や胆管狭窄などの外科的合併症を契機としたもの、拒絶治療などによる過剰免疫抑制に伴う感染などが考えられる。感染原因としては、主として細菌感染であり、真菌感染やウイルス感染もみられる。一度

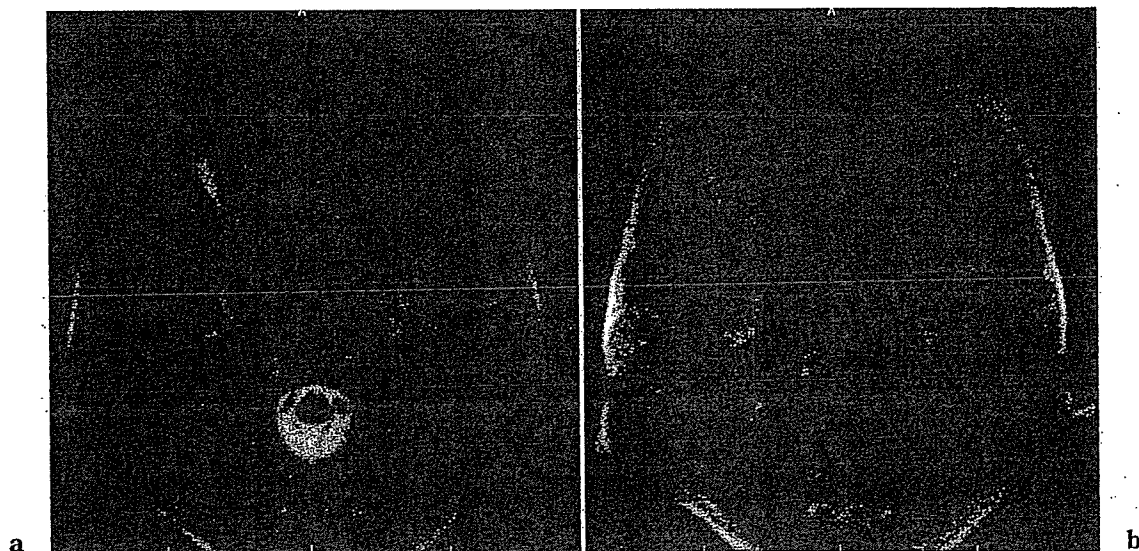


図1 症例2における術前CT・MRI

a : T1 強調像, b : T2 強調像. 右上顎洞に液貯留, 粘膜肥厚, 軟部組織肥厚を認めた. 軟部組織は T1 強調像で高信号を, T2 強調像で低信号を呈し, 真菌性副鼻腔炎が疑われた.

感染を発症すると免疫抑制剤の減量・休業を余儀なくされる場合もある。また、感染によって、ビリルビン上昇を招くことがあり、拒絶反応によるものか、感染によるものか、診断が困難な際には肝生検を施行して確定診断を得る。

栄養面においては、術後早期から経腸栄養を施行している。経腸栄養における利点は生理的であり、中心静脈カテーテル早期抜去が可能となることである。経腸栄養は胆汁うっ滞を防ぎ、移植肝の生体防御能を保ち、蛋白合成・再生を促進させる。

また、術後呼吸状態の改善や肺炎予防として、症例によっては早期よりマスク式陽圧人工呼吸療法 (non-invasive positive pressure ventilation : NIPPV) を積極的に導入している⁴⁾。

1. 細菌

当院においては、予防的な抗生剤投与は基本的に術後 48 時間にとどめている。また、術後感染が疑われる有症状時にのみ各部位の培養検査を追加し、監視培養は行っていない。

感染症の主要原因である細菌感染は、多くの施設では術後 1 か月以内に好発するとされている。京都大学⁵⁾の報告では、移植後菌血症の 67% が 1 か月以内に集中している。当院において経験した症例の 52% に術後 1 か月以内に 38°C 以上の発熱を

認め、細菌感染が原因と考えられた。血液培養あるいは中心静脈カテーテル培養陽性率は全体の 19% (21 人中 4 人) で、有熱者のうち 36% (11 人中 4 人) であった (表 1)。

また、MELD スコア 18 以上の症例のうち、術後 1 か月以内の有熱者の頻度は 75%、MELD スコア 18 以下では、同頻度は 22% であった (図 2)。そのうち、菌血症症例は 4 例全例が MELD スコア 18 を超えていた。術前の全身状態が術後の細菌感染に大きく寄与していることがわかる。

このように感染症を合併した症例では、移植肝にも負荷がかかり、肝内胆汁うっ滞の原因となり、血清ビリルビン低下が遅延することが多い。

2. 真菌

真菌感染症は肝移植後の 5~20% にみられ⁶⁾、移植後の肝内胆汁うっ滞の原因となり、致死率も高い。真菌感染の指標として、術後は定期的に β -D グルカン測定し、経過を追っている。また、培養検査では、colonization も多く治療の対象とならないこともあるが、元来無菌である部位の培養や複数部位からの検出があれば先制的治療 (pre-emptive therapy) の対象となる。検出菌種としては *Candida albicans* が中心であったが近年は *Candida glabrata* などアゾール系抗真菌剤抵抗性のものも増えてきている⁷⁾。*Aspergillus* は数% に検

表1 生体肝移植術後1カ月以内の初回有熱(38°C以上)時における各部位の検出菌

POD	喀痰	血液/カテーテル	胆汁	腹水	尿	便
4	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i>	(-)	(-)	(-)	<i>Citrobacter freundii</i>
4	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	(-)	<i>Staphylococcus aureus</i>	(-)	<i>Enterococcus faecalis</i>
5		(-)	(-)	(-)	(-)	<i>Enterobacteriaceae</i>
5	<i>Acinetobacter baumannii</i>	(-)	(-)	(-)	(-)	
5		(-)	(-)	(-)	(-)	<i>Enterococcus faecium</i>
6	<i>Streptococcus species (α)</i>	(-)	(-)	(-)	(-)	
7	<i>Enterobacteriaceae, Neisseria</i>	(-)	(-)	(-)	(-)	<i>Enterobacteriaceae</i>
7	<i>Streptococcus species (α)</i>	(-)	(-)	(-)	(-)	<i>Citrobacter freundii</i>
9	MRSA, <i>Candida albicans</i>	(-)	(-)	MRSA	(-)	<i>Enterococcus faecium</i>
15		<i>Enterobacter cloacae</i>	(-)	<i>Acinetobacter baumannii</i>	(-)	
23	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Enterococcus gallinarum</i>	(-)	(-)	(-)	

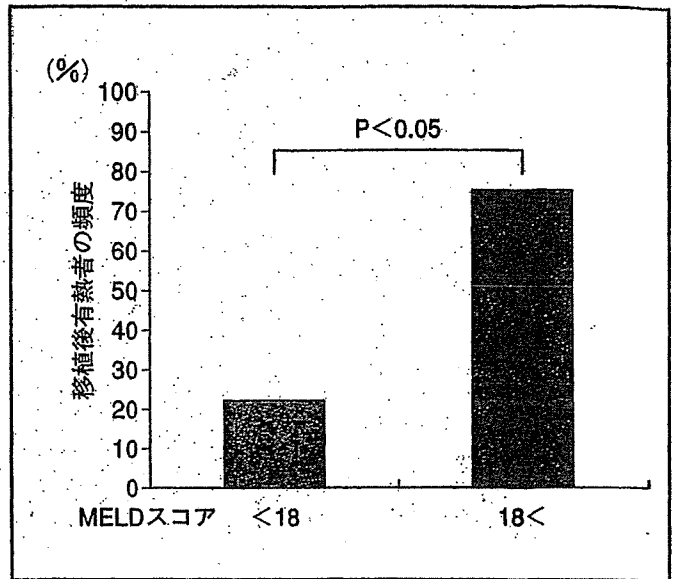


図2 成人生体肝移植症例における移植時 MELD スコアと細菌感染が疑われる有熱者の頻度

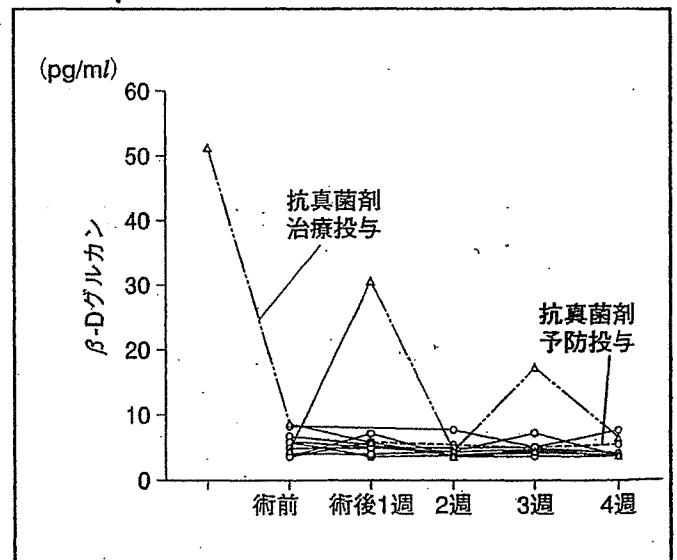


図3 術前・術後のβ-D グルカンの推移

出され、播種性となって多発性脳内病変を合併することも珍しくなく、死亡率が高い。

当院における21症例のうち1例で、術後β-Dグルカンが高値を示し、治療的に抗真菌剤を投与し改善した。また、3例に術後予防的に抗真菌剤を投与した。1例は上記症例で術前に副鼻腔真菌炎と診断された例、さらに術前胆管炎に対し長期間抗生剤を投与していた例、もう1例は術前β-Dグルカンが高値で治療投与し正常化した例に予防的投与を行い、経過は良好であった(図3)。

3. ウイルス

肝移植後ウイルス感染は、細菌や真菌に比べると遅い傾向にあるという報告が多い。当院では定期的にサイトメガロウイルスアンチゲネミア、定量 PCR や EB ウイルス定量 PCR によりウイルスを測定し、治療の指標としている。

当院において術後 1 か月以内のサイトメガロアンチゲネミア陽性率は 28% で、定量 PCR 陽性率は 33% であった。また、発症平均時期は術後 13 日であった。無症候性の 1 例を除き、ガンシクロピルの投与を行い陰性化した。

また、EB ウイルスは、特に小児例において PTLD (posttransplant lymphoproliferative disorder) の原因となるため、早期診断が必要となる。定期的に定量 PCR にてモニターしているが、成人例では陽性率が低い。



おわりに

肝移植後の感染は移植肝機能や免疫抑制剤の調節に大きく左右される。拒絶反応と感染症は表裏一体であるため、免疫能のコントロールが難しいところではあるが、重症感染に至る前の早期診断および早期の適切な治療が必要である。さらに移

植肝の機能維持や 2 次感染予防のためにも、抗菌剤選択においても慎重に行う必要がある。

文 献

- 1) 谷川久一：免疫における肝の役割。肝胆膵 45：607-609, 2002
- 2) Singh N, Wagener MM, Gayowski T: Changing epidemiology and predictors of mortality in patients with spontaneous bacterial peritonitis at a liver transplant unit. Clinical Microbiology and Infection 9: 531-537, 2003
- 3) Mowat C, Stanley AJ: Spontaneous bacterial peritonitis-diagnosis, treatment and prevention. Aliment Pharmacol Ther 15: 1851-1859, 2001
- 4) Chin K, Uemoto S, Ken-ichi T, et al: Noninvasive ventilation for pediatric patients including those under 1-year-old undergoing liver transplantation. Liver Transplantation 11: 188-195, 2005
- 5) 木内哲也, 田中紘一: 肝移植における感染と対策. Infection control 8: 16-21, 1999
- 6) Fishman JA: Overview: fungal infections in the transplant patient. Transplant Infection Disease 4: 3-11, 2002
- 7) 木内哲也, 田中紘一: 肝移植と深在性真菌症. 日本医真菌学会雑誌 42: 189-193, 2001

(YAMAMOTO Hidekazu, et al 名古屋大学医学部附属病院移植外科: ☎ 466-8560 名古屋市昭和区鶴舞町 65)

原稿募集

「臨床外科」交見室

弊誌では「臨床外科」交見室欄の原稿を読者の皆様から募集しています。「外科の常識・非常識一人に聞けない素朴な疑問」ほか、弊誌に掲載されました論文や記事などに対するご感想、ご意見をお寄せください。

誌上における読者間の交流を深め、外科臨床の向上に資する実りあるディベートが展開されることを期待します。

