

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%と大きく変わっていき、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はないものの、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つ増加しており、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ものでない”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²⁾。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⁷⁾。

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に限られている以上、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) Ascioglu 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。

Living Donor Liver Transplantation for HBV-/HCV-Related Diseases

Tetsuya Kiuchi, and Koichi Tanaka

Department of Transplantation and Immunology, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, Japan

Abstract

Living donor liver transplantation (LDLT) remains a major transplant modality in Japan and accounts for 99% of total liver transplantation. LDLT for adult patients has increased rapidly in the last five years and now occupies a majority. Among 297 adult LDLT patients in Kyoto University Hospital, indications for HBV- or HCV-related diseases account for 38% including cirrhosis combined with hepatocellular carcinoma and fulminant hepatitis. The paper outlines general and rather specific problems relating peritransplant management and results in LDLT for viral diseases.

HBV-Related Diseases

So far a total of 45 patients with HBV-related cirrhosis received LDLT including 4 ABO-incompatible grafts. Twenty-two patients with HCC tended to have a lower CPT score at the time of transplantation. Prophylaxis of posttransplant HBV recurrence consists of pretransplant lamivudine (principally for 8 weeks) with posttransplant continuation and HBIg started from anhepatic phase. Target trough level of HBsAb in the chronic phase is still set above 200 IU/L. During pretreatment by lamivudine for 50 days (mean), HBeAg positivity decreased from 36 to 32% and HBV-DNA positivity from 75 to 21%. Currently HBsAg and HBV-DNA are negative in all the survivors and no YMDD variants are encountered in a median follow up period of 31 months. Overall survival is 76% at 4 years in patients without HCC and 72% in those with HCC.

LDLT for HBV-related fulminant hepatic failure (FHF) has a rather better survival of 83% at 5 years than non-HBV-related FHF (55%) presumably because the period from the onset to referral for transplantation is shorter in the former. Although the risk of recurrence is generally low in FHF, we still use prophylactic HBIg with lower target level for exceptional risk of recurrence.

LDLT from HBcAb+ donors is often inevitable in Japan because of a higher incidence of past infection in general population. After an early negative

experience of universal transmission of HBV to recipients, we are using routine prophylaxis of HBV activation by HBIg with lower target level. Lamivudine is reserved for those with seroconversion and active hepatitis, in whom the risk of lamivudine-resistant variants is a pressing problem.

HCV-Related Diseases

A total of 55 patients with HCV-related cirrhosis received LDLT including 8 ABO-incompatible grafts. Thirty-three patients with HCC tended to have a lower CPT score. Overall survival is 83% at 3 years in patients without HCC and 71% in those with HCC. However, cumulative incidence of histologically proven recurrent hepatitis C reached 59% at three years. Posttransplant changes in serum HCV-RNA were highly variable with a trend of rapid increase in patients receiving bolus steroid treatment for rejection. HCV patients had a higher incidence of histological acute rejection but lower incidence of histological cholangitis. Mean diagnosis of chronic hepatitis was 5.5 months after transplantation and 80% had preceding acute rejection. Although analysis of risk factors for recurrent hepatitis C is still on the way, donors older than 50 years tended to lead to higher recurrence rate. Current entry criteria for IFN+ribavirin treatment are clinical hepatitis combined with viremia and histological chronic hepatitis. Although the number of patients receiving the treatment is still limited, dropout rate is approximately 20% and virological response is obtained in three-fourth with clinical response in most cases.

Unresolved Problems

Regarding LDLT for HBV-related diseases, safe tapering-off of HBIg is an impending task for good compliance and economical unloading. Exact discrimination of immunized low-risk patients and safe replacement by vaccination would be a key. Recent increasing use of lamivudine in potential candidates of transplantation and emergence of resistant variants before transplantation are gathering a serious concern.

Regarding HCV, clinical relevance of pretransplant viral load reduction by antiviral treatment is under prospective analysis. Analysis of risk factors for posttransplant recurrence in LDLT, including graft, recipient and immunological ones, is still on the way. Although preliminary reports from the United States are suggesting earlier and severer recurrence in LDLT, specific risk factors in LDLT such as small-for-size graft or genetical relationship between donor and recipient should be carefully evaluated with well-stratified analysis of histological, virological, and clinical findings. Treatment of posttransplant recurrent hepatitis C is still in the level of clinical trial. Safe and effective histological or virological timing of treatment or that of prophylaxis should be strictly pursued also in LDLT,

that is expected to be combined with newer antiviral agents or treatment protocol.

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

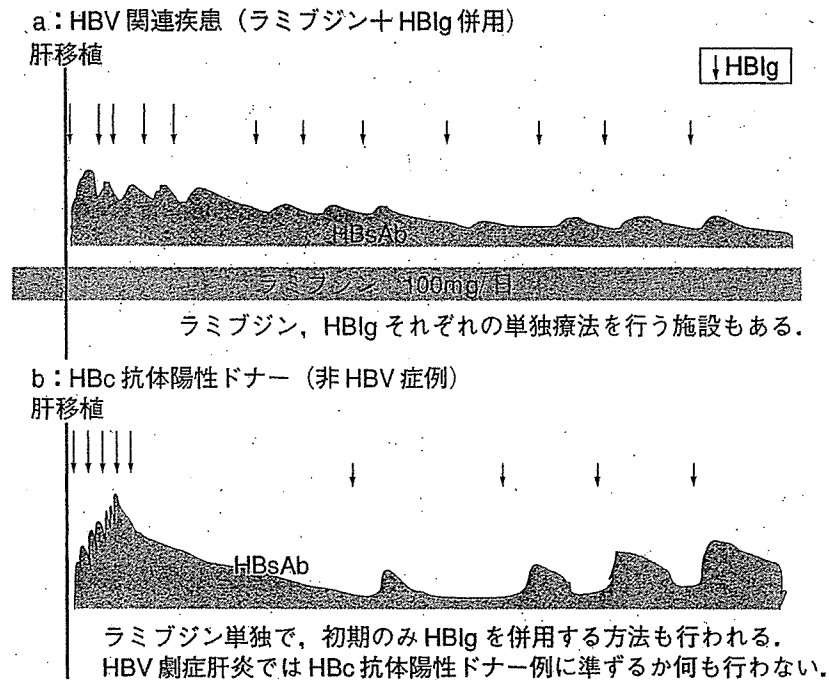
B 型肝炎ウイルス (HBV) による末期肝不全への肝移植初期の頃には、HBV に対する対策がなされていなかったため、90% 以上の患者でウイルス血症が再発した。なかには fibrosing cholestatic hepatitis と呼ばれる、数か月で線維化と黄疸が進行し、移植肝不全に至る予後不良の病態があることから、B 型肝炎に対する肝移植そのものが相対的禁忌とされていた。

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。

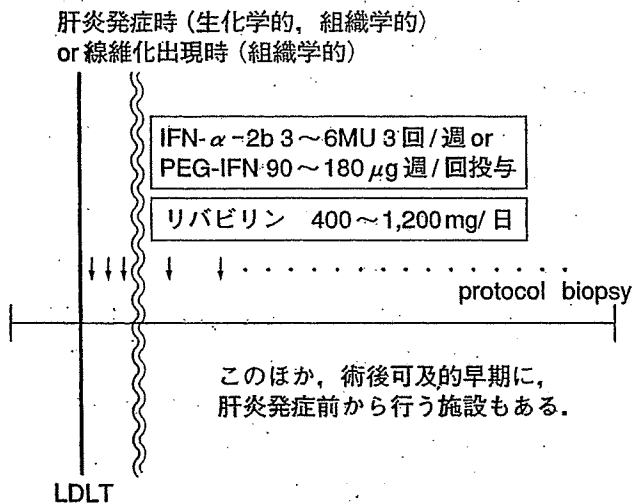
問題点として、術前のラミブジン投与期間が長くなる場合、その耐性株である YMDD 変異株が出現すること、また、HBIg は保険外使用となり、高額 (1,000 単位で 4 万円程度) の経済的負担を長期間必要とすることが挙げられる。最近では、術後一定期間の後免疫抑制剤が減量できた時点で、HBV ワクチンによる能動免疫による、HBIg からの離脱と長期にわたる抗体獲得の試みが始められており、今後医療経済的見地からも重要視されていくであろう。

■ 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

ちの 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, いずれにせよい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) Vargas 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)

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。①～③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ステイス・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. 移植後器別病態

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²⁾。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, 肺囊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⁾。肺囊胞性線維症では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ることが, 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. 感染治療のための前記投与

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日間使用した後には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 Bijl W and Spelch 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.

生体部分肝移植右葉グラフト におけるうっ血域の評価 —HitachiとMeVisの比較検討—

名古屋大学医学部移植外科

- 〒466-8560
愛知県名古屋市昭和区鶴舞町65
- TEL/052-744-2240
- FAX/052-744-1911
- e-mail : yfjmt@med.nagoya-u.ac.jp

京都大学医学部移植外科*
(株)日立メディコアプリケーショングループ**

藤本 康弘
Yasuhiro Fujimoto

小川 晃平*
Kohei Ogawa

木内 哲也
Tetsuya Kiuchi

青木 祐子**
Yuko Aoki

田中 紘一*
Koichi Tanaka

1. はじめに

我が国における肝移植は、そのほとんどが生体からの部分肝を用いて行われてきている。成人に対する移植には必要グラフト重量の関係から、1998年頃より右葉グラフトが用いられるようになったが、当初は中肝静脈を含まないいわゆる without MHV グラフトが主であった(図1)。その後、グラフト重量が相対的に小さい症例(グラフト重量:レシピエント体重比が1%以下)で大量腹水や高ビリルビン血症をきたす症例がみられるようになり、その原因の一つに前区域のうっ血が考えられた。そこで京都大学移植外科では、2000年よりV5,V8の再建を行うようになり一定の成績を上げたが、一部の症例で前区域のうっ血改善が十分ではなかった。その結果を受けて、グラフト重量が相対的に小さい症例で、肝静脈を含むいわゆる with MHV グラフトを用いるようになり、そのようなレシピエントでは前区域のうっ血が消失した¹⁾。

グラフト重量が小さい過小グラフト症例の中で、どのような場合に中肝静脈を含めてグラフト摘出をするのか、またどのような場合に中肝静脈を含めずにグラフト摘出するのかの決定は、当初定性的に行っていた。つまり、CTにてV5やV8が細く、相対的に右肝静脈が太い場合には‘RHV dominant’グラフトとして中肝静脈を含めずにグラフト摘出していた。その逆の場合は‘MHV dominant’

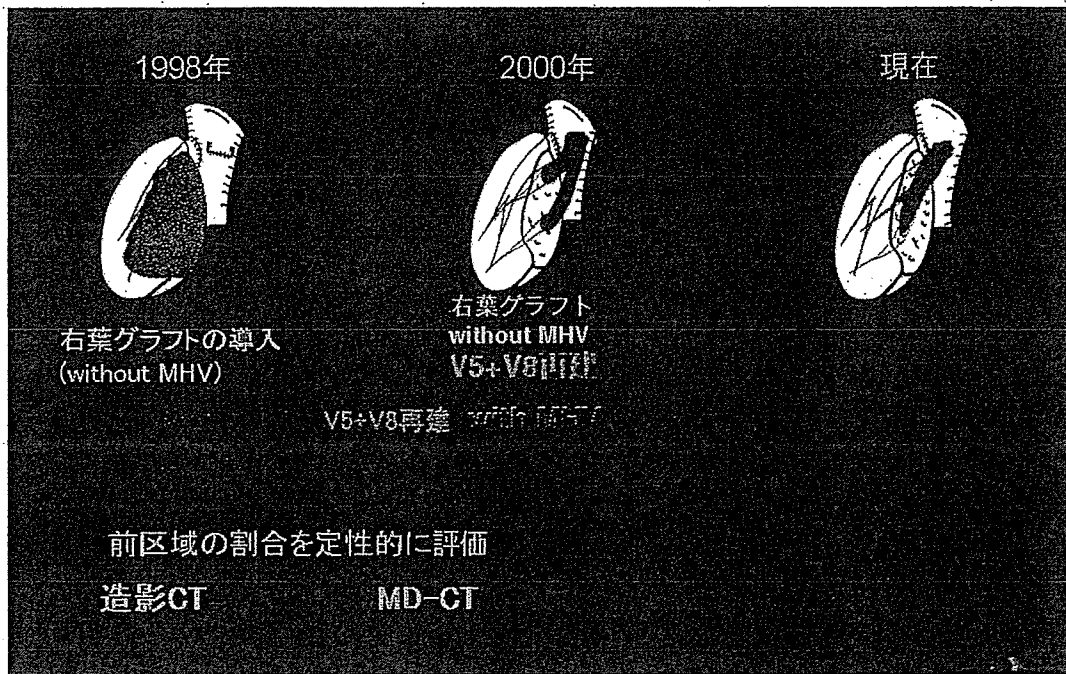


図1 前区域のドレナージ

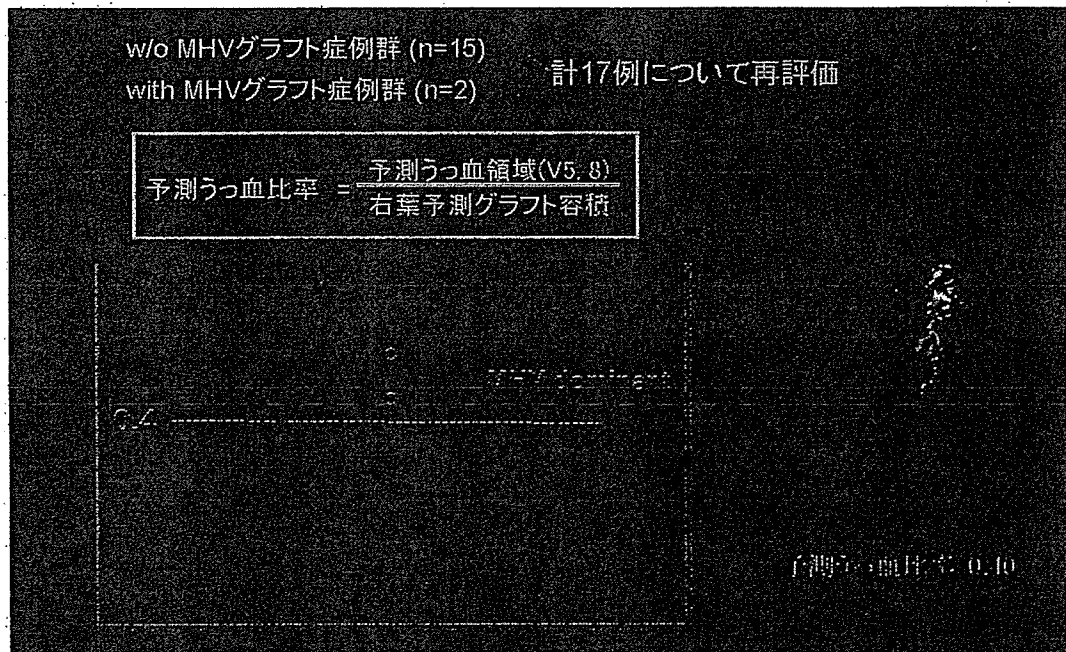


図2 グラフト選択の予測うっ血領域

グラフトとして中肝静脈を含める方向でドナー評価を進めた。その後 MDCT の導入により、血管の太さの評価が2次元的から3次的になったものの、定性的評価の範疇をでていなかった。しかしながら、with MHV グ

ラフトを採取したドナーの死亡例を経験し、その死因はドナーが非アルコール性脂肪性肝炎であったことのみならず、残肝が結果的に不足していたことにあると考えられた。そこでより客観的かつ定量的に、MHV を含め

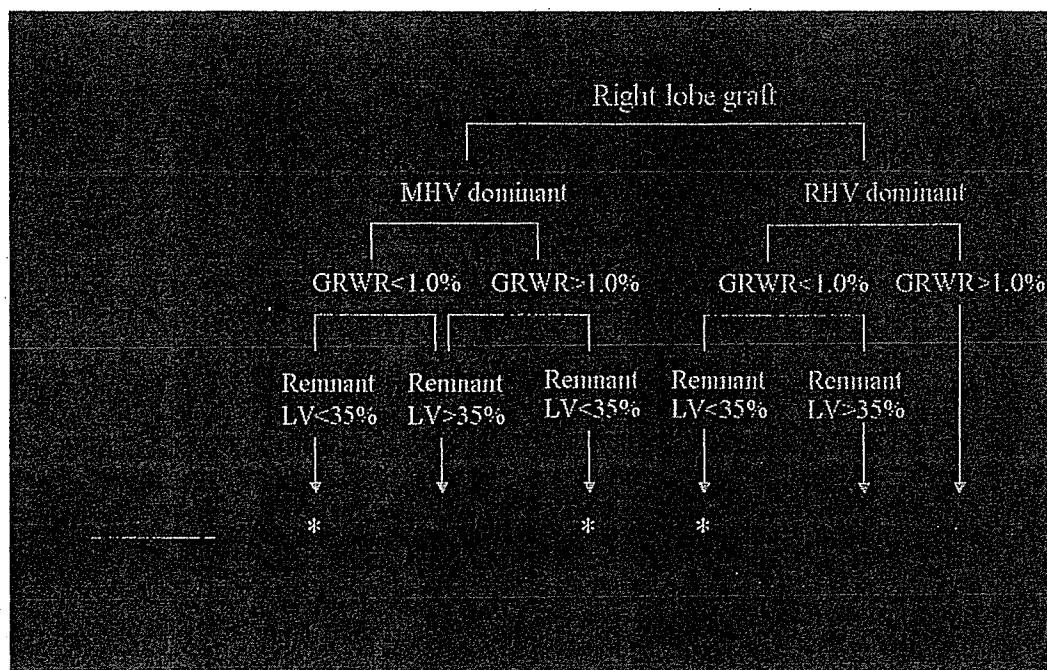


図3 グラフト選択アルゴリズム

るか否かを決定するために、グラフト肝内のうっ血領域を評価する必要性を痛感していた。

ドイツ MeVis のソフトウェア Hepavision と Intervention Planner (以下、MeVis) は、当初門脈系各枝の支配領域容積を region growing 法にて算出するために開発されていた。筆者らのチームと共同研究の上、同法を肝静脈系に応用し、肝静脈系各枝への還流容積算出可能となり、2002年夏頃よりこれを生体部分肝移植のグラフト容積評価に試験的に使用し、17例の右葉グラフト使用症例について retrospective に検討してみた (図2)。予測うっ血領域、つまり中肝静脈を再建しなかった場合、うっ血をきたすであろうと考えられる V5,V8 への灌流領域容積を算出し、右葉容積で割ったものを予測うっ血比率とした。結果的に、予測うっ血比率が40%を境としてそれより大きなものは with MHV グラフトが選択されていた。また40%より小さなものは without MHV グラフトが選択されていた。このことから、うっ血領域が

40%を超えるものを MHV dominant な肝臓、40%より小さなものを RHV dominant な肝臓としてグラフト選択の際の指標とすることとした。

グラフト選択の際には、以前から大きさ(グラフト重量とレシピエントの体重比で評価)、残肝の比率を勘案してきていたが、肝静脈の dominancy もあわせて、図3 (文献2より改変) のようなグラフト選択アルゴリズムを提案した。一言でいうと、RHV dominant であつグラフト重量が十分であれば、without MHV グラフトを選択し、MHV dominant であつ残肝が十分であれば、with MHV グラフトを選択することを骨子としたものである。

肝移植ドナーにおける dominancy の評価は MeVis を用いて行っているが、今回 Hitachi の 3D volumetry ソフトウェア (以下、Hitachi) を用いて同様の評価を試みたためここに報告する。

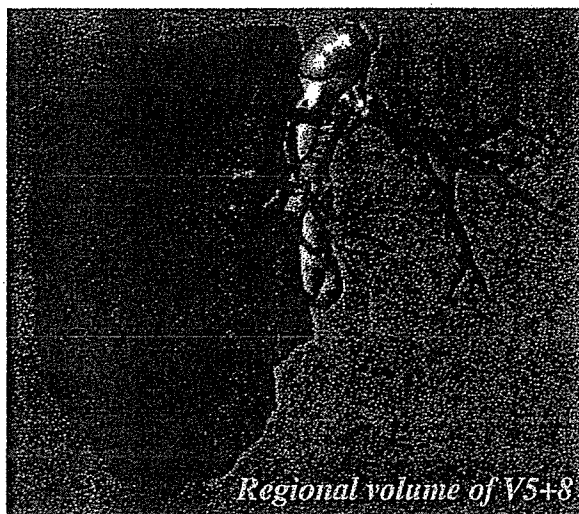


図4 MeVisによる算出

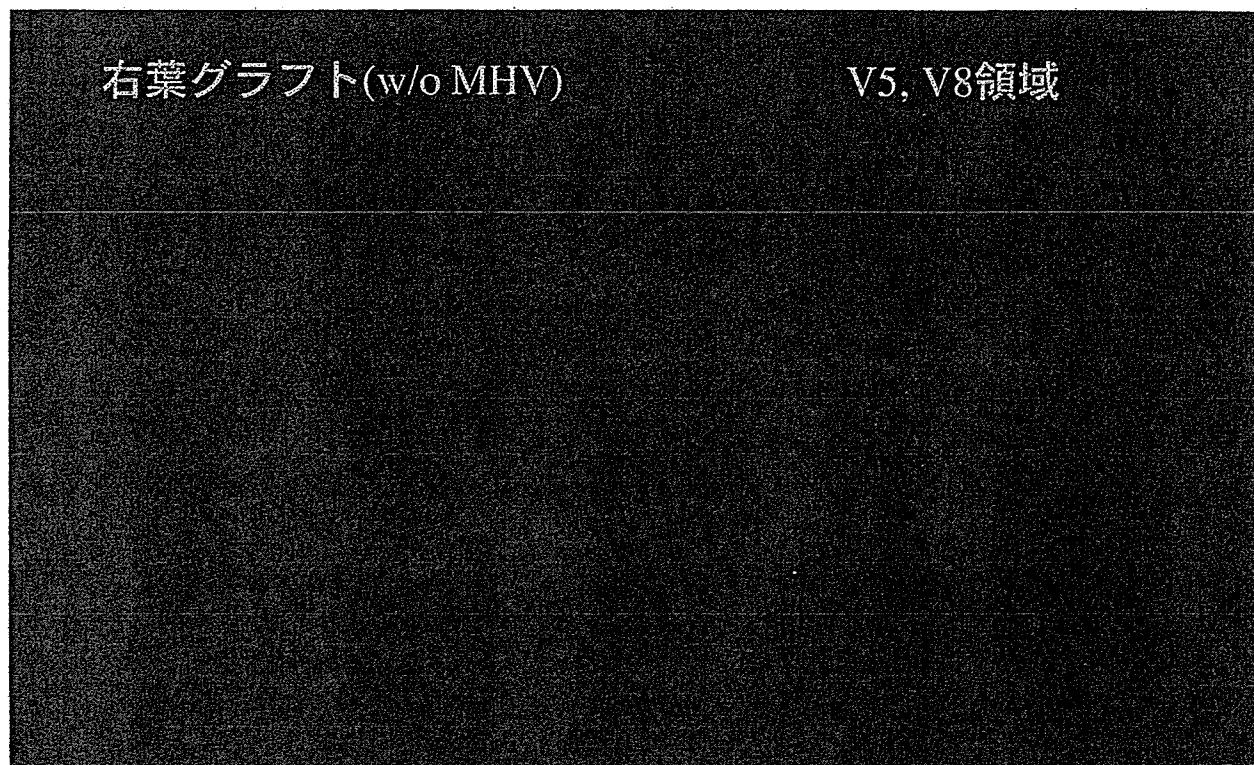


図5 Hitachiによる算出 (1)

2. 方法

MeVisでは、without MHV グラフト内でのうっ血領域を直接算出することが可能であった(図4、7)。しかしながら、図5に示すようにHitachiでは、マニュアルトレースによりw/o MHV グラフト容積、またソフトウェアでの算出によりV5,V8への灌流領

域容積を得ることはできる。しかし、V5,V8への灌流領域容積のうちw/o MHV グラフトに含まれる部分、つまりグラフトの中でうっ血をきたすと考えられる部分の容積を直接算出することはできない(原稿執筆時。その後、プログラムのupdateにより可能となった)。そこで今回は、比較のために、without MHV グラフトから右肝静脈灌流領域(存在

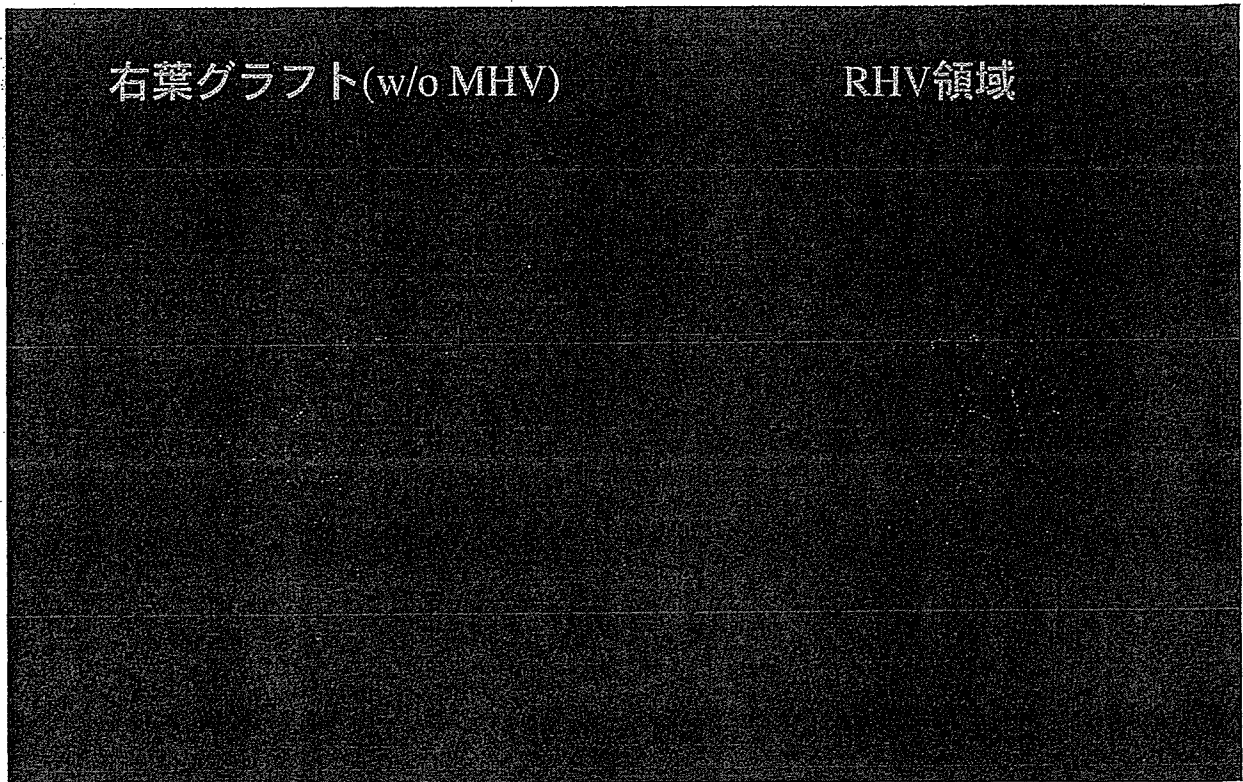


図6 Hitachiによる算出(2)

- MeVisソフトウェア
うっ血域=
右葉グラフト(w/o MHV)内でのV5, V8領域
- Hitachiソフトウェア
うっ血域=
右葉グラフト(w/o MHV) - RHV領域

図7 算出方法

すれば、右下肝静脈灌流領域も)を減じることで、予測うっ血領域を算出することとした(図6、7)。

7例の右葉グラフト提供候補者につき、HitachiおよびMeVisにてw/o MHVグラフト容積、うっ血領域容積をおのおの算出し、さらにうっ血比率を算出した(表1、2)。w/o MHVグラフトの容積の差は3cc~33ccと

なりその平均値は16ccであり、相関係数は0.992、 $p < 0.0001$ (Pearson's)となった。グラフト容積に対する比率は0.3%~4%にわたった。また、うっ血領域容積の差は3cc~20ccでその平均値は10ccとなり、相関係数は0.991、 $p < 0.001$ (Pearson's)であった(図8)。うっ血領域容積に対する比率は、13%となった1例を除いて10%以下に収まった

表1 Hitachi と MeVis における右葉容積、うっ血域容積、うっ血域割合の比較

Case	w/o MHV R graft Hitachi (cc)	BHV Hitachi (cc)	congestion Hitachi (cc)	congestion/R Hitachi (%)	w/o MHV R graft MeVis (cc)	congestion MeVis (cc)	congestion/R MeVis (%)
#1	522	369	153	29.3	517	133	25.7
#2	924	583	341	36.9	921	337	36.6
#3	702	555	147	20.9	709	136	19.2
#4	765	547	218	28.5	798	235	29.5
#5	837	688	149	17.8	864	146	16.9
#6	772	649	123	15.9	756	112	14.9
#7	920	747	173	18.8	914	169	18.5

表2 Hitachi と MeVis における右葉容積、うっ血域容積、うっ血域割合の差

Case	Δ w/o MHV R(cc)	% Δ w/o MHV R	Δ congestion(cc)	% Δ congestion	Δ congestion/R (%)
#1	5	0.96	20	13.1	3.6
#2	3	0.32	4	1.2	0.3
#3	7	1.00	11	7.5	1.7
#4	33	4.31	17	7.8	1.0
#5	27	3.23	3	2.0	0.9
#6	16	2.07	11	8.9	1.0
#7	6	0.65	4	2.3	0.3

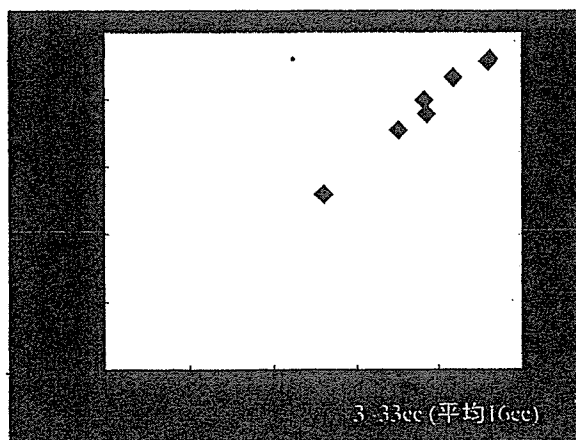


図8 右葉 (w/o MHV) での比較

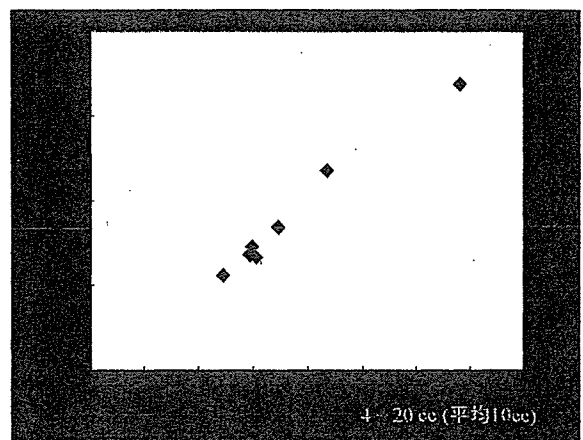


図9 うっ血領域での比較

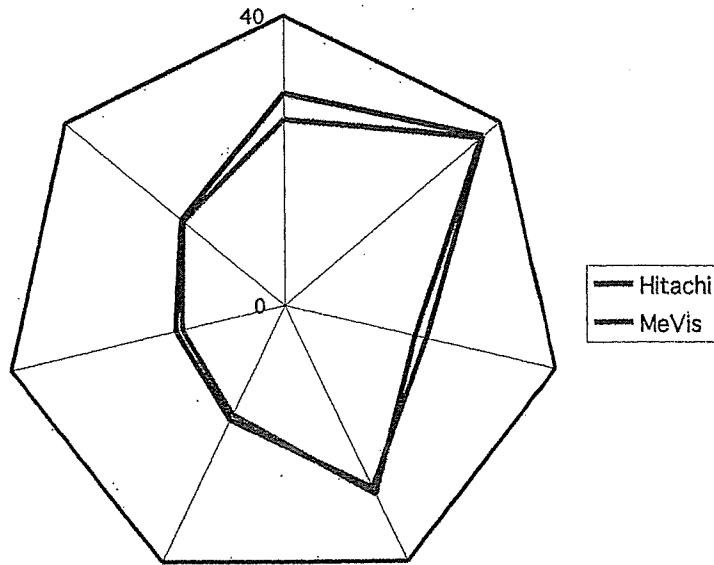


図 10 うっ血域割合の比較

(図 9)。うっ血領域割合の比較結果を図 10 に示す。今回はどちらのソフトウェアで比較しても全例 RHV dominant であった。うっ血割合の差は 1 例で 3.6% であったが、それ以外の症例では 1.7% 以下であった。

Hitachi と MeVis では同様の計算法にて領域容積を計算していることもあり、右葉グラフィットないしはうっ血領域容積の算出において、有意な差は認められなかった。Dominancy を決定する際にも、両ソフトウェアは同様に用いることができ、生体部分肝移植ドナー術前評価に有用と考えられた。今後、臨床での適応を広めていくにあたり、インターフェースの使いやすさ、表示画像のクオリティー、データ処理ないしはプログラム導入にかかるコストなどが検討課題にあたる。特に最後のコストについては、いずれのソフトウェア、ないしは他の 3D volumetry ソフトウェアを用いるにしても常に問題となるため、今後学会サイドから、外保連（外科系学会社会保険委員会連合）への働きかけも検討する余地があると考ええる。

文献

- 1) Ito T, Kiuchi T, Yamamoto H, Maetani Y, Oike F, Kaihara S, Itoh K, Tanaka K. Efficacy of anterior segment drainage reconstruction in right-lobe liver grafts from living donors. *Transplantation*. 2004 Mar 27; 77 (6) : 865-8.
- 2) Kasahara M, Takada Y, Fujimoto Y, Ogura Y, Ogawa K, Uryuhara K, Yonekawa Y, Ueda M, Egawa H, Tanaka K. Impact of right lobe with middle hepatic vein graft in living-donor liver transplantation. *Am J Transplant*. 2005 Jun; 5 (6) : 1339-46.