

# 特殊病態下における 管理のポイント

### A 慢性肝疾患

一般に、周術期管理は感染症対策も含め進歩しており、侵襲の大きい手術においても最近では安全性が確立されてきている。しかしながら、特殊病態下における周術期管理についてはいまだ問題点も多く、実際、感染症をはじめとする合併症も起こりやすくなっている。現在では、このような患者の術後管理を適切に行うことが重要となってきた。

肝硬変症の予後はその診断と治療の進歩により向上しており、経過観察中に肝細胞癌ばかりでなく、ほかの消化器癌が発見される機会も増加している。周術期管理が進歩した現在でも肝硬変症を合併した症例の手術はリスクが高い。

#### 1 肝硬変における感染症の特徴

##### ① 肝硬変による術後感染症への影響

肝硬変症における術後感染症の発生機序の一つとして、活性化 Kupffer 細胞からのサイトカイン放出や、肝切除後の網内系機能の抑制による spill-over 現象に起因するエンドトキシン血症が考えられている<sup>1)</sup>。肝硬変では肝の網内系細胞の機能低下、好中球貪食能の低下、オプソニン活性の低下などにより、感染症をきたしやすと考えられる。また、肝硬変では門脈～大循環短絡によるエンドトキシン血症、門脈圧亢進に伴う腸管粘膜の透過性亢進による bacterial translocation が起こりやすい<sup>2)</sup>。このように肝硬変症そのものが、宿主防御能が低下し易感染性の状態にあるといえる。さらに周術期においては、術後合併症が二次的に感染症を引き起こすこともある。たとえば、消化管の吻合を要する手術においては吻合部縫合不全が一度起これば、腹腔内膿瘍、腹膜炎など重症感染症へとつながる可能性がある。ラット肝硬変モデルでは創傷治癒過程の炎症期に創部に進入するリンパ球数の低下、その後の増殖期におけるコラーゲン量の低下による創傷治癒障害が証明されている<sup>3)</sup>。また肝硬変症例では、蛋白合成能低下などが原因となり、一度縫合不全が起こると治癒しにくく、重症感染症から肝不全へと容易に進展する可能性がある。肝硬変症患者においては、感染症は重症化しやすく、さらにはショック、肝腎症候群、多臓器不全へと悪化しやすい。

### b 肝硬変併存時の感染合併頻度

報告によれば、肝硬変における細菌感染症の合併頻度は約15%とされている<sup>4)</sup>。手術という侵襲がそこに加われば、感染の危険度はさらに増すと予想される。また肝硬変に合併する細菌感染症は肝硬変が進行するにつれて発生率が増加するといわれている。すなわち肝硬変の重症度（Child-Pugh分類）による感染症の合併頻度は、Child BおよびC群がChild A群に比べて明らかに高い<sup>4)</sup>。

### c Bacterial translocation

肝硬変症におけるbacterial translocationを論じた報告は少なくない。肝硬変合併肝腫瘍に対し、肝切除を施行した181症例に対して肝切除前後での腸間膜リンパ節の細菌培養を施行した報告がある<sup>5)</sup>。それによれば肝切除前には一例もリンパ節内に細菌は認めなかったにもかかわらず、肝切除後には36例に細菌を認めた。またこのbacterial translocationは術中輸血を施行した症例に高率に認めたとしている。さらには肝切除後腸間膜リンパ節に細菌を認めた症例に、高率に術後感染症を認めたという。このように肝硬変症例においてbacterial translocationと術後感染症は密接に関係しているといえる。

### d 肝硬変症における感染の種類

肝硬変に合併する細菌感染症としては、特発性細菌性腹膜炎（SBP）と敗血症に関する報告が多く、死亡率も高い。さらに、肺炎、胆道感染症、尿路感染症などの頻度が高い。肺炎、敗血症、SBP、胆道感染症などの重症感染症はChild C群に合併することが多い<sup>4)</sup>。

### e 培養からの分離菌

非代償性肝硬変に対し、肝移植はわが国でも標準治療となっているが、感染症は術後合併症のなかでも非常に重要な問題点となっているため、培養が積極的に行われる（表5）。全体ではグラム陰性桿菌の割合が多いが、グラム陽性球菌も少なくない。グラム陰性桿菌では、*Enterobacter*属、*Klebsiella*属、*Escherichia coli*が多い。またグラム陽性球菌では、*Staphylococcus aureus*や腸内常在菌である*Enterococcus*属が多く認められる。肝硬変を合併している場合、術前培養より細菌が分離される場合も多い。

肝硬変に合併する感染症では、重症であっても典型的な臨床症状に乏しく、まったく欠如する症例もある。したがって、肝硬変患者に原因不明の微熱、低体温、低血圧、脳症、腎障害、肝機能の増悪がみられる場合は細菌感染症の合併も念頭において、血液培養、腹水検査、エコーなどの画像診断を行う必要がある。

## 2 肝硬変合併時の周術期感染の実際

### a 術前評価

上述したように、肝硬変の重症度と感染頻度は相関する。そのため、肝切除術はもちろ

表 5 生体肝移植術後感染症における分離菌

1. Gram-positive cocci
• <i>Staphylococcus aureus</i>
• <i>Enterococcus</i> spp.
• <i>Coagulase negative staphylococci</i>
• <i>Streptococcus intermedius</i>
2. Gram-negative rods
• <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
• <i>Enterobacter</i> spp.
• <i>Klebsiella</i> spp.
• <i>Escherichia coli</i>
• <i>Serratia</i> spp.
3. Fungi
• <i>Candida albicans</i>

(Inuma et al: Surgical site infection in living-donor liver transplant recipients: a prospective study. *Transplantation* 78: 704-709, 2004 より引用)

んのこと、肝切除術以外でも術前に肝機能について十分かつ慎重に評価し、手術適応や術式の決定に反映させることが非常に重要である。肝機能の評価には、ICG 検査（15分停滞率、血漿消失率）やアジアロシンチグラム（HH15 値、LHL15 値）などが有用である<sup>6)</sup>。また、肝合成能の評価として、血清総蛋白、アルブミン、総コレステロール、コリンエステラーゼ、プロトロンビン時間、ヘパプラスチンテストなどがあり、肝機能評価の参考にするべきである。

## ⑥ 術前処置

術前処置としては、血清総蛋白、血清アルブミン値が低い場合には、術前に FFP を補充しておくことも行われるが、感染防御の面からみた効果は説明されていない。また、エンドトキシン処理能が傷害されているため、腸内細菌を抑制し、術後のエンドトキシン血症や高アンモニア血症を防ぐ必要がある。このため、ラクツロースの経口投与を行い、また非吸収性抗生物質や下剤などを用いて、腸管浄化をはかる。絶食は肝機能を悪化させることがあるので、できるだけ経口摂取は続ける。

## ⑦ 肝切除

肝細胞癌の多くに肝硬変が併存している。この場合、肝切除を行うことにより、術後は術前以上の肝障害を余儀なくされる。肝硬変患者は不可逆的な肝障害によるさまざまな病態異常を伴うので、癌の進行度に加え、直接侵襲を受ける肝の機能に関する十分な術前評価が要求される。術後肝不全の危険性と、根治度とのバランスを十分に考慮して術式を決定する必要がある。肝切除術後合併症のうち、肝不全はひとたび発症すると救命は困難であり、致命的となる。肝不全発症の危険因子としては、出血、肝血行遮断時間、胆汁漏に起因する敗血症、肺感染症などがあげられるが、このなかでも敗血症は肝硬変患者の手術

直接死亡の大きな原因である<sup>1)</sup>。

## ㉑ 消化管手術

消化管癌の手術では根治性のある術式を行うことが基本となる。しかしながら合併症併存症例では、癌の進行度と合併症の重症度を考慮し、手術適応と術式の決定が重要となり、肝硬変併存例も例外ではない。また消化管手術の場合、縫合不全は重症感染症の一因となり得る。肝硬変合併食道癌手術では縫合不全および肺合併症の発生率はおのおの45%であり、致死率は27%と高率である<sup>7)</sup>。肝硬変症例では縫合不全の治癒傾向が低いため、感染が関与する膿胸、ARDSや敗血症に進展しやすい。そのため、まずは縫合不全への対策が術後感染症予防の基本であろう。また、肝硬変合併胃癌手術の問題点は、門脈圧が亢進していることにより出血が起こりやすいことと、広範なリンパ節郭清を行うと術後に腹水のコントロールが困難となり腹腔内感染のリスクが高くなることである。このためリンパ節郭清に関しては、根治性のみを追求するのではなく、安全性も重視しなければならない。

## 3 感染対策・治療

### ㉒ 術前培養の必要性

本項にて示したように、肝硬変症は、その病態のみで十分に易感染性の状態にあるといえる。そこに手術という侵襲が加われば、さらに感染症を引き起こす危険性は非常に高いといえよう。感染症発症時の各種培養による起因菌同定は抗菌薬の選択において必要であることはいうまでもない。しかし術後感染症が出現した時点で培養を行ったのでは、起因菌の同定や薬剤感受性検査の結果がでるまで、起因菌を推定し、抗生物質を投与しなければならない。肝硬変症の場合、感染症は早期に重症化しやすいため、迅速に適切な薬剤を投与する必要がある。術前の培養結果は、少なくとも発症後の培養結果が得られるまでの、抗生物質選択における有用な情報となり得る。

### ㉓ 抗生物質

抗生物質の選択には、起因菌に感受性が高いことが重要である。原因不明の術後感染症が発症した場合、原因菌の72%は先行の術後感染予防薬に耐性であり、術後5日以内に分離される菌の70.8%は耐性菌が分離される<sup>8)</sup>。そのため、術後感染予防薬投与後4日経過してから感染徴候を認めた場合、予防薬を速やかに中止し、先行薬より抗菌スペクトルが広く、抗菌作用機序の異なる治療薬を考慮する。また、肝胆膵外科領域術後においては、抗生物質の胆汁移行性も重視する。ペニシリン系やセフェム系薬の胆汁中移行は胆汁酸依存性のため、肝機能に左右される。血中総ビリルビン値が5 mg/dLを超える閉塞性黄疸では抗菌薬は胆汁中に移行しなくなる。

肝障害患者に薬物性の肝障害が加わることを避けるため、用量依存性に肝障害を生じる抗生物質および特異体質性の肝障害を生じる頻度の高い抗生物質の使用を避ける。多くの

薬剤は肝の薬物代謝系で代謝され、より水溶性となり尿中あるいは胆汁中に排泄される。一部の薬物は代謝されずに、直接胆汁中に排泄される。肝の薬物代謝系の余力は大きく、肝機能低下が相当すすんでも保たれている。したがって、肝障害により薬物代謝が低下し、投与した薬物が体内に過剰に蓄積し毒性が問題となるのは、胆汁うっ滞性肝障害でリファンピシンのような直接胆汁中に排泄される薬剤以外はない。肝障害者で薬物の影響が問題となるのは低蛋白血症、血液凝固能低下、肝性脳症、体液貯留のある場合である。特に肝性脳症の既往のある患者では、鎮静効果のある薬物、便秘をきたすような薬物、低カリウム血症をきたすような薬物の投与により、脳症をきたすことがある。肝障害を生じる可能性のある抗生物質の投与も肝障害を有する患者では避ける必要がある。薬物による肝障害は、用量依存性に生じ、発症を予想できるものと、体質性に生じ、予想できないものがある。肝障害を有する患者では、体質性に生じる薬物性肝障害の頻度は高い。肝障害患者に対する抗生物質療法では、一般に常用量を短期間投与する。

### ◎ 抗生物質以外による感染対策

最適な位置にドレーンを留置することも術後感染対策にとって非常に重要である。たとえ肝切除断端からの胆汁漏あるいは消化管吻合縫合不全が起こった場合も、適切にドレーンが留置されていれば感染が重篤化することはない。肝硬変症例の術後には大量の腹水排泄が長期に及ぶ可能性があり、逆行性感染を予防するため閉鎖式ドレナージを基本とする。肝硬変では皮膚などの軟部組織感染が容易に敗血症の原因となるが、見逃されることもあり注意が必要である。また IVH のカテーテルは肝硬変においても菌血症の原因になることが多く、感染源と考えられる場合はカテーテルの交換や抜去も必要である。

## 4 今後の課題

肝硬変合併肝癌の手術適応や術式に関しては、肝障害度や肝予備能の評価から一定の見解が得られているが、肝硬変併存例における消化管手術に関しては統一した評価法はない。肝硬変併存症例の場合、術後感染症は容易に重症化し肝不全へと進展する。原疾患の評価だけではなく、肝硬変症の十分な病態把握に基づいた術式選択と緻密な周術期管理が必要となる。また最近では、生体防御能を高める経腸的な栄養管理法が新しい外科感染対策として注目されている。肝硬変症例の術後感染症に関しても、有効な予防手段となり得る可能性がある。

### ❖ 文献 ❖

- 1) Yamanaka N, Okamoto E, Oriyama T et al: A prediction scoring system to select the surgical treatment of liver cancer. Further refinement based on 10 years of use. *Ann Surg* **209**: 342-346, 1994
- 2) 有井滋樹, 門田一宣, 板井茂行ほか: 肝硬変におけるクッパー細胞の機能変動とその意義. 谷川久一(編), 肝類洞壁細胞研究の進歩, 第2巻, 国際医書出版, 東京, pp 223-227, 1989
- 3) 槇島敏治: 肝硬変ラットにおける創傷治癒障害の実験的研究. *日外会誌* **90**: 1706-1712, 1989
- 4) 吉田 博, 谷川久一: 慢性肝不全 感染症. *肝胆膵* **31**(5): 849-854, 1995
- 5) Dah-Cherng Yeh, Cheng-Chung Wu, Wai-Meng Ho et al: Bacterial Translocation after Cirrhotic Liver

Resection: A Clinical Investigation of 181 Patients. J Surg Res 111: 209-214, 2003

- 6) 幕内雅俊, 高山忠利, 山崎 晋ほか: 肝硬変合併肝癌治療の Strategy. 外科診療 29: 1530-1536, 1987
- 7) 廣安俊吾, 島 伸吾, 森崎善久ほか: 肝硬変合併食道癌患者の手術. 臨外医会誌 55: 1088-1093, 1994
- 8) 谷村 弘: 術後感染症. Annual Review 消化器 2000, 中外医学社, 東京, pp 361-367, 2000

## 肝移植の現況と問題点

## B型肝炎に対する肝移植

Liver transplantation for HBV liver disease

## Key point

- B型肝炎に対する肝移植後の肝炎再発防止にはラミブジンと高抗体価 HBs 抗体含有免疫グロブリン (HBIG) の併用が有効であり、現在スタンダードとなっている。
- B型肝炎既感染ドナー (HBc 抗体陽性ドナー) からの肝移植では、HBV 伝搬を防ぐための予防策が必要である。
- 肝炎再発防止、伝搬予防のいずれにもラミブジン、HBIG が中心的な薬剤となるが、プロトコールは施設によりさまざまである。
- HBIG が高価であることから、HB ワクチンによる能動免疫獲得が試みられている。

## 歴史

Starzl らによって臨床肝移植が開始された後、1970年代は B 型肝炎ウイルス (HBV) による非代償性肝硬変に対する肝移植は禁忌とされていた。術後早期の肝炎再発が必至だったためである。また、レシピエントの 10~30% は肝生検にて FCH (fibrosing cholestatic hepatitis) という、炎症細胞浸潤がほとんど認められないにもかかわらず、肝細胞の ballooning、著明な胆汁うっ滞を認める所見を呈することがあるとされ、臨床的には急速にグラフト機能低下や肝不全に陥ることが報告されていた。1980 年代に入り再発予防的にまず低容量の高抗体価 HBs 抗体含有免疫グロブリン (HBIG) を術後短期 (3 カ月以内) に用いる試みがあったが有効ではなく、最初の有効例は 1987 年に Hannover グループが報告した HBs 抗体価を 100 IU/l に術後 6 カ月保つというものであった。この報告を受けて、まずヨーロッパで、ついで北アメリカで、HBV による非代償性肝硬変が肝移植適応と認められるようになった<sup>1)</sup>。

本稿では主として HBV による非代償性肝硬変に対

する肝移植とその問題点について述べ、HBV による劇症肝炎に対する肝移植、またウイルスの伝搬が問題となりうる HBc 抗体陽性ドナーからの肝移植についても述べることとする。

## 移植適応

## 1. 肝硬変および肝細胞癌

厚生労働省人口動態統計によると、わが国では慢性肝炎および肝硬変による死者は年間 15,000 人程度で、肝細胞癌を含めると慢性肝疾患による死亡者数は年間約 50,000 人とされる。患者年齢および合併症が問題となるため全員が移植対象となるわけではなく、日本移植学会の推計では肝硬変患者のうち移植対象者数は年間 2,000 人程度とされている。わが国の肝硬変の病因の 8 割が肝炎ウイルスであり、うち HBV によるものが 1/6 程度であると考えられている。

非代償性肝硬変の症状 (黄疸、難治性胸腹水、肝性脳症、食道静脈瘤破裂、特発性細菌性腹膜炎、肝腎症候群) を呈した時点で肝移植を検討することとなり、Child-Pugh スコア、MELD スコアも参考に移植適応を決定することとなる。また、肝細胞癌合併症例については症例ごとに個別に検討することとなるが、現状では Milan 基準 (腫瘍径 3 cm×3 個または 5 cm×1 個以下、脈管浸潤なし、遠隔転移なし) を超えると健康保険適応でなくなるため、これがひとつのガイドラインとなっている。生体肝移植 (2004 年 1 月から)、脳死肝移植 (2006 年 4 月から) とともに保険適応となっているが、脳死移植においては Milan 基準を超えると待機患者リストから外れるため、日本の脳死移植の現況 (年数例) では Milan 基準上限近くの状態で登録したとしても移植できる可能性は高くない。

一般外科、消化器内科側からみると、生体移植でのドナーの安全性、レシピエントの生涯にわたる免疫抑制剤、手術そのもののリスクなどを鑑み、移植以外の治療法を繰り返すことが多くなると考えられる。他方、移植外科側からすると、とくに HBV による肝硬変、肝細胞癌は肝移植および移植後の HBV 再発予防により良好な肝機能が保たれる可能性が高く、移植に積極的になりうる背景は揃っており、むしろ頻回の開腹術、TAE、RFA などにより移植手術が手技的に困難になりかねない事態を危惧してしまう。さらに、HBV を背景とした肝細胞癌は肝硬変/肝細胞癌の早期に発生し急速に進行するケースが多く、HCV を背景とした肝細胞癌と比べて局所治療の経過中に移植治療が困難となる場合が少なくない、との印象がある。HCV と異なり移植後の肝炎再発が問題になりにくい HBV による肝硬変、肝細胞癌への移植適応については、今後、各領域

藤本康弘<sup>1</sup>、石上雅敏<sup>2</sup>、木内哲也<sup>1</sup> / 名古屋大学医学部附属病院移植外科<sup>1</sup>、同消化器内科<sup>2</sup>

Yasuhiro Fujimoto, Masatoshi Ishigami and Tetsuya Kiuchi

の専門家間でのさらなる議論，コンセンサス形成が急務である。

## 2. 劇症肝炎

劇症肝炎は症状発現から脳症発現までの期間から急性型と亜急性型に分類される。前者は初回感染によるものが多く比較的予後良好とされるが、後者はHBVキャリアから劇症化するものが多いとされ、きわめて予後不良である。後者ではたとえば血液疾患などで使用中の免疫抑制剤や化学療法剤の減量または中止がきっかけとなることはよく知られている。劇症肝炎における移植適応基準は King's college からのものをはじめ、いくつかだされているが、それらに加えて間接ビリルビン/直接ビリルビン比 $<0.7$ やBUN $<5.0$  mg/dlも参考に移植適応を決定することが多い。なお、重症肝炎または劇症肝炎においてラミブジンの早期使用により移植を避けることができたとの報告がある<sup>2)</sup>。HBVによる劇症肝炎は宿主側のウイルス除去メカニズムが過剰に働いていると考えられることから類推されるように、劇症肝炎を呈したときには血中のHBVはきわめて少ないか認められないことがほとんどで、劇症肝炎における抗ウイルス剤の使用の意義についてはまだコンセンサスは得られていない。当面は移植時のserologyやHBV-DNAを目安に慢性感染に準じた対応をする必要があると思われる。今後、HBVによると考えられる劇症肝炎への移植周術時期のHBIg、抗ウイルス剤の必要性について詳細な検討が必要と考える。

## 術前評価，移植準備

### 1. 肝硬変および肝細胞癌レシピエント

後述のHBIg/ラミブジン併用療法の一環としてラミブジンを投与し、ウイルス量を可及的に減らし、歴史的には、HBe抗原、最近ではHBV-DNAを測定し、術前に検出限界以下とすることを目標としてきた。HBIg単剤で肝炎再発予防を試みていた時代には移植前にHBV陽性であると有意に再発が認められるとされたが、ラミブジン併用療法導入後は術前ウイルス量はかならずしも問題とならない。しかし、ラミブジンの開始時期はいぜん問題であり、YMDD変異株の発生が1年で20%とされていることから、待機的に移植手術が計画できる生体部分肝移植では2~6カ月をめどに投与開始するようにしている。最近、移植前YMDD変異株に対してアデフォビルを併用することで、移植後の再発予防に有効であったとの報告もあり、今後、術前予防プロトコールが変わっていく可能性がある<sup>3)</sup>。

## 2. 劇症肝炎レシピエント

緊急移植の場合はその時間的制約から術前に抗ウイルス薬投与できないことがある。ちなみに、劇症肝炎におけるウイルス学的進行の早さはさまざま、HBs抗体が陽性になるほど急速にウイルスが駆逐される症例がある一方で、DNAやHBe抗原が消失していない例もある。HBVが原因として関与しているかどうかの鑑別のためHBe-IgM抗体を測定することが望ましいとされるが、血液中からHBVがPCRで検出された症例の半数でHBe-IgM抗体が検出されなかったとの報告もある。

## HBe抗体陽性ドナー

HBs抗原陰性/HBe抗体陽性のHBV既感染ドナーからのHBV伝搬と*de novo* hepatitis B (DNHB)は、1992年にはじめて肝移植で報告された<sup>4)</sup>。HBe抗体陽性者(HBs抗原陰性)の頻度は地域により大きく異なり、北アメリカでは5%程度と低いが、南ヨーロッパで10%、アジアで10~30%とされ、なかでも台湾では80%と非常に高い数字となっている。HBe抗体陽性ドナーから移植を受けたHBs抗原陰性症例におけるDNHBの頻度は、予防を行わないかぎりレシピエントのHB serologyに大きく左右される。HBs抗体/c抗体ともに陰性例で73%、HBs抗体陽性/c抗体陰性例で17%、HBs抗体/c抗体ともに陽性例で9%との報告がある。つまり通常の既感染やワクチン接種歴が、肝移植後には防御としては十分ではないと考えられる。北アメリカではHBe抗体陽性ドナーがmarginal donorとして扱われているが、アジアなどではHBe抗体陽性ドナーからのグラフトを用いずして肝移植は成り立たないといえる。

ドナーとレシピエントのserologyの組合せによって管理を最適化とするものもあるが、著者らは術前はとくに投薬せず、レシピエント無肝期にHBIg 200 IU/kgで投与し、術後1カ月はHBs抗体価を200 TU/lを維持するように管理するが、現時点まで術後にHBIgを必要とした経験はない。ラミブジン100 mgの内服を継続するという方法をとっている。移植後1年目以後肝機能が落ち着いたことを確認してからB型肝炎ワクチン接種を試みており、能動免疫を与えることに成功している。

## 移植手術

無肝期にHBIgの大量投与(当科では200 IU/kg)を行うこと以外、手技的に通常の移植となんら変わるころはない。肝硬変および肝細胞癌レシピエントにおいては、ウイルスを大量に含有する病的肝を残す



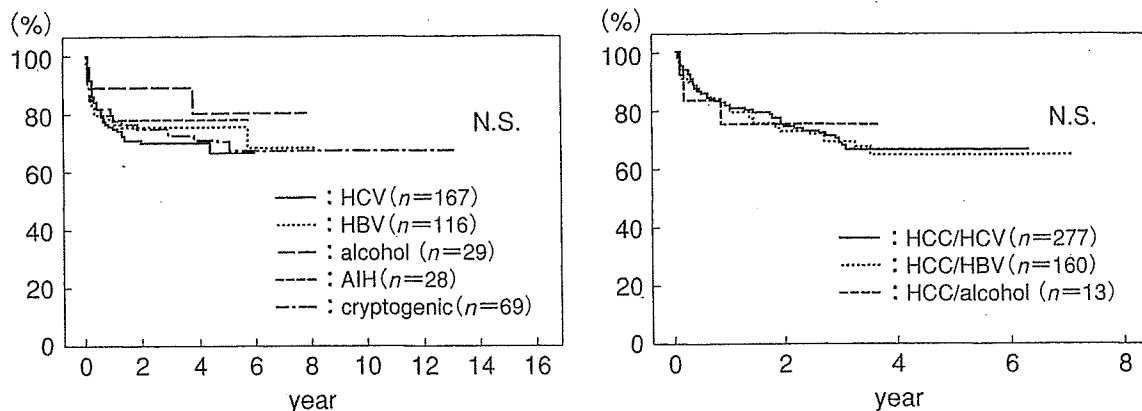


図 1 疾患別生存率

APOLT (auxiliary partial orthotopic liver transplantation) や異所性肝移植を行わないのはいままでもない。

### 移植成績(図 1)

HBV 関連肝疾患に対する肝移植は、絶対的または相対的禁忌とされていた 1980 年ごろと異なり、移植成績は他疾患に対する移植と遜色ない<sup>5)</sup>。これは後述する再発予防の試みが有効であり、HCV で必発であり、PBC, PSC で散見される移植後原疾患の再発がほとんどみられないことによる。

### 術後管理

#### 1. 免疫抑制

肝移植後の術後管理のポイントは免疫抑制と肝炎再発予防ということになる。HCV 関連肝疾患に対する肝移植後は HCV 肝炎再発を十分にコントロールできる抗ウイルス療法が確立されていないため、拒絶反応の治療としてステロイドパルス療法を行うとウイルス血症の著明な増悪を認めてしまう。そのため、拒絶反応を可及的に避けるべく calcineurin inhibitor の血中濃度を高めに維持することが必要となってくる。しかし、HBV 関連肝疾患に対する肝移植における免疫抑制では後述の肝炎再発予防が有効であるため、拒絶反応に対する懸念は相対的に低くなり、腎機能障害、耐糖能異常といった副作用軽減の観点からも免疫抑制剤の調節は容易となる。

#### 2. 肝炎再発予防の日本での現況

日本では肝炎再発予防に対してラミブジン、HBIG 併用療法が用いられてきているが、投与開始時期、投与期間、投与量について、2004 年に肝移植研究会が調査している。そのまとめを表 1 に示す<sup>6)</sup>。当初、肝移植後の HBIG は保険適応外使用であったため、そのコストを医療施設が負担していることが多く、問題となっていた。さきのアンケート結果を受けて肝移植研究会から要望書がだされ、保険で査定を受けない方向

で合意が得られている。また、HBIG が高価な薬剤であることから、現在の使用量の見直しも合わせて必要であろう。

著者らの施設では、ラミブジンを移植予定が決定した時点で投与開始し、HBIG は術中無肝期より投与を開始し、術後 1 カ月は 500 IU/l、3 カ月までは 200 IU/l、それ以降は 100 IU/l を維持するように投与量・間隔を調節している。そのうえで、積極的にワクチン投与による能動免疫獲得をめざしている。

### 肝炎再発予防に関する諸報告

移植後再発予防に用いられる薬剤には HBIG、ラミブジン、アデフォビルがあり、また移植前後のワクチン療法の報告もある<sup>7)</sup>。

#### 1. HBIG

1980 年代に導入され、それまで絶対的または相対的禁忌とされていた HBV 関連肝疾患を肝移植適応とさせた薬剤である。再発頻度は、“劇症肝炎症例”、“HBV-DNA 陰性または HBe 抗原陰性症例”、“長期に大量投与し、HBs 抗体価を高く (500 IU/l 以上) 保ち続けること”で下がるとされている。しかし、再発が 15~50% の症例で見られること、抗体価が低いと HBIG 耐性変異株の出現が起こりうること、高価であること、が問題となる。現在では移植前 HBsAg 陽性例に対してはラミブジンとの併用で用いられており、単独で使用されることはない。

#### 2. ラミブジン

HBV 肝炎に対する薬剤として最初に承認された nucleoside analogue であり、当初移植前後に単独使用することで、術後 1 年での再発率が 10% に抑えられたと報告されたが、観察期間が長くなるにつれ再発率が 50% にのぼるとの報告が散見されるようになった。これには HBIG での耐性株出現とは異なる point mutation による耐性株 (YMDD 変異株) 出現が大きく影響していると考えられている。1 年以内に耐性株が出現

表 1 全国アンケートのまとめ

<p>1. ラミブジン</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・術前 1 カ月前から開始(28%), 移植適応決定時より開始(36%)</li> <li>・投与量は 100 mg</li> <li>・術後も 86%の施設で継続</li> </ul> <p>2. HBIg</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・無肝期: 10,000 単位</li> <li>・術後早期(3 カ月以内): HBs 抗体価 200~0 IU/l 維持</li> <li>・安定維持期(1 年以降): HBs 抗体価 200(~500)IU/l 維持</li> <li>・HB ワクチンを一部施設(21%)で施行</li> <li>・44%の施設で費用は患者負担</li> </ul>
--

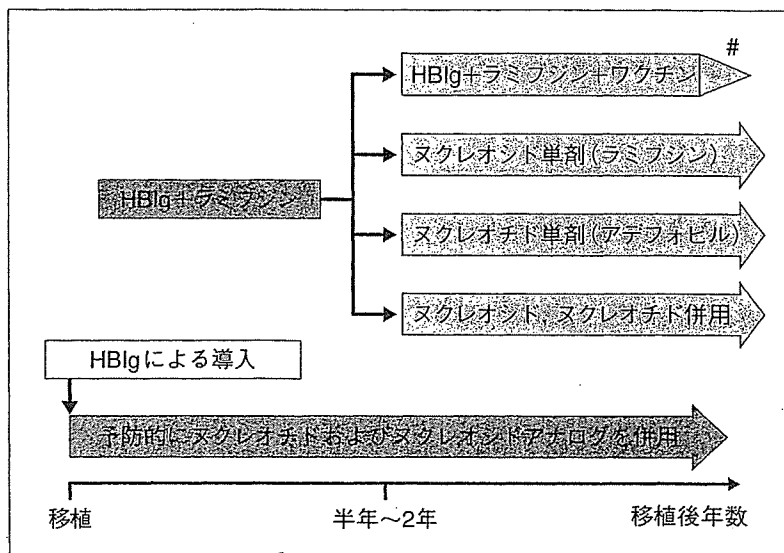


図 2 移植後HBV再発予防:今後の展開

する頻度は免疫抑制剤を使用していない患者で 15%, 使用している患者で 45%にのぼるとの報告があり, また移植時の HBV-DNA 量が耐性株出現の risk factor であるとの報告がある. 移植前後を通じてラミブジン単剤で再発予防をすることはもはや行われていない.

### 3. HBIg/ラミブジン併用療法

抗ウイルス作用機序も耐性株出現機序も異なる両者を併用することで, 移植後の HBV 再燃が効率よく抑えられることが期待され, 現在世界で広く行われている. その再発率は 0~10%と報告されているが, その原因のひとつに HBIg 投与量不足が推定されており, 予防のための HBs 抗体価安全域下限がどの程度であるかはわかっていない.

### 4. アデフォビル

野生株およびラミブジン耐性株ともに増殖を抑えることとされる nucleotide analogue で, 移植前または後にラミブジン耐性株が検出された患者に単独使用した報告, 移植術前に耐性株が検出された患者にラミブジンと併用した報告などがあり, いずれも著効を示している. 後者では 16 人の患者に使用し, 術前から使用した

11 人のうち 10 人で移植時にウイルス陰性(PCR)となり, 観察終了時(平均術後 21 カ月)には全員でウイルス陰性になっていたとされる<sup>3,8)</sup>.

### 5. ワクチンの役割

能動免疫の誘導は HBIg にかかわるコスト削減および QOL の改善につながり, きわめて魅力的であるが, 非 HBV 慢性肝疾患患者における報告では免疫誘導が容易ではないとされている. Adjuvant とともに筋肉内投与することで 80%の症例に 500 IU/l 以上の抗体が得られたとし, またその後 booster として通常ワクチン投与することで抗体価が平均 2.4 倍にできたとする報告があり, 今後おおいに期待される<sup>9)</sup>.

### 6. 今後の展開(図 2)

新しい薬剤として, nucleoside analogue で, 野生株にもラミブジン耐性株にも効果があるとされる entecavir が近い将来日本でも使用可能となると思われる. HBV の増殖抑制効果はラミブジンに比べ強力であるとされ, 移植前後の再発予防への応用の可能性がある. 今後これらの新しい薬剤, およびそれらの組合せ, また HBIg の減量または中止をめざしたワクチン投与を

軸に, HBV の再発戦略が進展すると期待される<sup>10)</sup>.

#### 文献

- 1) Vargas, H. et al. : *Liver Transpl.*, **8** : 2-9, 2002.
- 2) Tillmann, H. et al. : *J. Viral. Hepat.*, **13** : 256-263, 2006.
- 3) Lo, C. et al. : *Liver Transpl.*, **11** : 807-813, 2005.
- 4) Munoz, S. : *Liver Transpl.*, **8** : S82-87, 2002.
- 5) 日本肝移植研究会 : 移植, **40** : 518-526, 2005.
- 6) 丸橋 繁・他 : 今日の移植, **18** : 165-169, 2005.
- 7) Roche, B. et al. : *Liver Transpl.*, **10** : S74-85, 2004.
- 8) Schiff, E. et al. : *Hepatology*, **38** : 1419-1427, 2003.
- 9) Gunther, M. et al. : *Liver Transpl.*, **12** : 316-319, 2006.
- 10) Seehofer, D. et al. : *Transplantation*, **80** : S120-124, 2005.

\* \* \*

# 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

### はじめに

臓器移植患者は、置換される臓器の機能不全のために移植前から免疫不全状態にあり、移植後さらに免疫抑制剤投与を必要とするため、より綿密な感染対策が必要となる。移植外科領域における MRSA (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* : メチシリン耐性黄色ブドウ球菌) 感染症の発生率は増加傾向にあり、その死亡率も高いため、周術期の MRSA 対策は予後改善に重要である。ここでは臓器移植における MRSA 感染症の特徴、診断、治療につき述べる。

### 各臓器移植における細菌感染の特徴

#### 1) 胸腔臓器移植領域

##### a) 心移植

心移植後の感染症において、細菌感染は感染合併症全体の約 50% を占める。罹患部位は呼吸器、尿路が多い。細菌感染の原因菌としてはグラム陰性桿菌が多いものの、ブドウ球菌は全体の 36% であったと報告されている<sup>1)</sup>。Hsu らの報告によれば、心臓移植後の細菌感染症において、MRSA は最も多く認められる原因菌であり、30% を占めるとしている<sup>2)</sup>。また、感染性心内膜炎の割合が他の臓器移植と比較して高いことが特徴であり、この場合、ブドウ球菌が原因菌の 27 ~ 40% である。カテーテル感染から心内膜炎に移行することが多いが、ドナーからの移行感染により発症した症例も報告されている<sup>3)</sup>。

##### b) 肺移植

肺移植後感染症は心移植後と比較し発生率は高い。この原因は、移植臓器が常に外気にさら

されていること、異物除去能の低下、リンパ管ドレナージが障害されていることなどがあげられる。罹患臓器は呼吸器が最も多く約40%であり、術後細菌性肺炎の発生率は35～66%である。次に敗血症が約10%を占め、発生率は25%である<sup>4)</sup>。感染合併症のうち、細菌感染症は40～60%を占め、原因菌は緑膿菌、腸内細菌属が約70%、残りをブドウ球菌、腸球菌などが占める。ブドウ球菌を含め、グラム陽性球菌による感染症は術後早期に、緑膿菌などグラム陰性桿菌による感染症は術後慢性期に発症する傾向がある<sup>5)</sup>。

## 2) 腹腔臓器移植領域

### a) 肝移植

肝移植後細菌感染症の発生率は33～68%であり、その死亡率は13～77%とされている<sup>6)</sup>。また、細菌感染症を発症する時期は、術後1カ月以内の早期発症が多い。起炎菌はブドウ球菌、腸球菌などのグラム陽性球菌や緑膿菌、腸内細菌などのグラム陰性桿菌であり、感染部位として多いのは肺、胆管、腹腔内、尿路であり敗血症としての発症も多い。

肝移植患者は他の臓器移植患者と比較して、MRSA感染発症率が高い。これは術前肝不全であり免疫能が極めて不良であることや、過大な手術侵襲、抗菌薬の多用などが原因と考えられる。実際、肝硬変の重症度は術後MRSA感染発症と相関する<sup>7)</sup>。また、肝硬変患者のMRSA保菌率は16～29%であり、保菌者は31～81%が移植後に感染発症すると報告されている<sup>8～13)</sup>。MRSA感染の予後について、Torreらの報告によれば、肝移植患者におけるMRSAの保菌はMRSA感染発症の独立危険因子であり、MRSA感染発症者の30日以内死亡率は21%と非常に高い<sup>14)</sup>。

### b) 腎移植

腎移植の細菌感染症は尿路感染が約70%を占め、その発生頻度は26～63%である<sup>15)</sup>。術後の尿管カテーテル留置は、尿路感染の危険因子として考えられている。腎移植後の細菌感染症における原因菌は、大腸菌、腸球菌、腸内細菌群が多く、ブドウ球菌が原因となることは少ない。Marahaらの報告では192名の腎移植患者において、MRSA感染症は認めなかったとしている<sup>16)</sup>。腎移植では、高齢患者が他の臓器移植患者と比較して多いこと、長期腹膜透析、血液透析を受けていることなどにより、術前から易感染状態となっている可能性があることに注意が必要である。

### c) 脾移植

脾移植における細菌感染症は患者の75%に発生し、尿路感染、Surgical site infection (術野感染)が多い。また、1型糖尿病が適応となる際は、腎移植と同時に行われることが多く、同時移植を受けた患者は脾単独の移植と比較して感染発症率が高い。原因菌はグラム陰性桿菌が半数以上を占める。

## 2. 移植患者における MRSA 感染の現状

臓器移植領域における細菌感染症は、近年グラム陰性桿菌の占める割合が増加傾向であるが、MRSA 感染症の発生頻度も増加傾向にある<sup>17)</sup>。移植患者で MRSA 感染発症が多い原因として、術後の免疫抑制剤投与により免疫反応が抑制されていること、術前長期にわたり抗菌薬投与を必要とする患者が多いこと、全身状態不良のため術前から入院治療を必要とする患者が多いことなどが考えられる。

## 3. MRSA スクリーニングと除菌療法

移植術前には咽頭、鼻腔、尿の監視培養を行う。MRSA が検出された場合は、保菌、感染の鑑別を行い、感染発症と考えられる場合は治療を行い、治癒に至るまで移植手術は禁忌である。一方、保菌患者に対して、バンコマイシンなど全身性抗 MRSA 薬による除菌治療を行うべきではない。ただし、鼻腔 MRSA 陽性患者に対するムピロシンによる MRSA 除菌は、術後 MRSA 感染抑制のため有効である。移植患者においては、保菌自体が予後を悪化させる因子となりうるため、筆者らは術前 3 日間のムピロシンによる除菌療法を行うようにしている<sup>18)</sup>。鼻腔以外の箇所から MRSA 保菌が判明した場合には、術後引き続き監視培養を行い、感染発症に注意していく必要がある。

一方で、鼻腔除菌を行っても感染発症率の低下を認めなかったとする報告もある<sup>19)</sup>。これは移植後、新たに保菌状態となる症例が 15% 程度存在し、また、除菌に成功しても再び保菌状態となってしまう症例が少なくないこと、さらにはムピロシンに対する耐性化が進んでいることなどが、除菌を行ったにも関わらず移植後の MRSA 感染症発生を低下させることができなかった一因と考えられる。

Singh らは、肝移植患者に対し周術期を通して鼻腔だけでなく直腸の保菌をスクリーニングし、鼻腔から MRSA が検出された患者に対してはムピロシンによる除菌を行い、また、保菌が確認された場合は患者隔離と医療スタッフのスタンダードプリコーションを徹底することで、保菌患者を 45.6% から 9.9% へ、MRSA 感染発症率を 40.4% から 4.1% へそれぞれ減少させることができたとしている<sup>9)</sup>。この研究では鼻腔内除菌のみを行い、直腸の除菌は行っていない。MRSA 治療薬の使用については感染発症した場合のみに限定している。以上のことから、保菌者に対する医療スタッフのスタンダードプリコーションの重要性を指摘しており、周術期の積極的な MRSA スクリーニングを行い適切に対応することが、MRSA 感染発症抑制のために重要であるとしている。

MRSA 保菌状態の免疫抑制患者に対する隔離，医療スタッフのスタンダードプリコーションの重要性は以前より指摘されているが，適切に遂行されていない可能性がある。事実，MRSA 拡大の原因は，病院自体が MRSA のリザーバーとなり医療スタッフにより媒介されているとも考えられている。一般患者ももちろんであるが，移植患者における MRSA 感染は，極めて重大な転帰をたどる可能性が高いことを念頭に，MRSA 保菌が判明した患者だけでなく，すべての患者に対する医療処置において，より注意深い対応が必要である。

#### 4. 周術期抗菌薬予防投与

2006年に報告されたイギリスにおける MRSA 治療のガイドラインでは，MRSA 保菌患者で除菌を行っていない場合や，MRSA 発生率の高い施設では，周術期の予防的抗菌薬としてバンコマイシン単独，もしくは他剤との併用による投与を考慮するとしている<sup>19)</sup>。移植手術までに MRSA が除菌できないような症例については，術後の免疫抑制状態を考慮し，感染症専門医とも相談のうえ，抗 MRSA 薬の予防的投与を検討する。

#### 5. 診断

感染と保菌の鑑別が問題となる。咽頭，腸管，尿路は MRSA が常在している可能性を考慮しなければならず，また血液培養，カテーテル先端培養から検出された場合でも，contamination (汚染) との鑑別が必要である。血液培養については異なる部位から 2 セット採取することが，contamination との鑑別に有用である。一般に塗抹鏡検にて白血球による貪食像を認める検体であれば感染性があると判断されるが，移植患者においては貪食像がないからといって感染を否定できるわけではない。このため，培養検査で MRSA が検出され，それが検出部位の臓器症状と一致すると考えられる場合には，MRSA 感染症と診断し治療を開始するべきである。

また，移植患者は感染に対する反応が弱く，CRP (C-reactive protein: C 反応性タンパク) 上昇や発熱などが一般の患者と比較して軽微であることが少なくない。このため，わずかな臨床所見の変化を見逃すことなく対応しなければならない。普段からの監視培養にて原因菌を想定し発熱や炎症反応の上昇を認めた場合には，速やかに各種培養検査を提出しカテーテル類を抜去する。培養結果の判断に苦慮する場合は，感染症専門医とも連携し診断を行うべきである。

また，頻度は少ないが，臓器移植患者特有の発症形式としてドナーからの移行感染の危険性を考慮する必要がある<sup>20, 21)</sup>。わが国における臓器移植は，生体ドナーが大半を占める。生体ドナーの場合，術前検査により感染症の除外は十分に行うことができるが，MRSA 保菌者である

生体ドナーからの移行感染報告例もあるため、この点には注意が必要である。また、脳死ドナーにおける感染症の診断、除外はときに困難であり、ドナーからの MRSA により、複数のレシピエントが移植後 MRSA 感染を発症した報告がある。このため、レシピエントだけでなく、ドナーに対する培養検査の結果を考慮し、術後感染症に対応する。

## 6. 治療

MRSA 感染症の診断、治療は培養検査の結果と臨床症状をもとに行うこととし、経験的にバンコマイシンなど MRSA 治療薬を使用するべきではない。一般的には MRSA が検出され、これが原因かどうかをおのおのについて検討したうえで、抗 MRSA 薬を使用するべきである。欧米のガイドラインでは、カテーテル感染が疑われる場合、MRSA が原因となる可能性を考慮し、バンコマイシンを加えて治療を開始することを奨めているが、わが国における MRSA の発生率は欧米より低く、このような方法は一般的ではない<sup>22)</sup>。ただし、カテーテル感染に対して経験的に抗 MRSA 薬を開始しない場合には、血液培養を速やかに確認する必要がある。その段階でブドウ球菌感染が疑われる場合には、抗 MRSA 薬による治療を開始するべきである。

MRSA 感染症と診断された場合は、バンコマイシンを中心に治療を行う。治療開始後は臨床症状、培養検査をもとに治療効果を判定していくが、前述の通り感染が持続していても、炎症反応がはっきりしないことも多いため、十分量を十分な期間投与することが原則である。保菌、感染の鑑別は困難な場合も多いが、保菌患者に対する抗 MRSA 薬の投与は極力避ける。ただし、典型的な感染徴候を欠く可能性があることに注意し、治療の遅れがないようにしなければならない。

免疫抑制剤投与量は重症感染症と診断されれば、安全な範囲で減量しこれに対応する。拒絶反応でも発熱や炎症反応上昇を認めることもあるため、血液検査、生検の結果を考慮のうえ、免疫抑制剤の投与量を決定する。

治療薬について、バンコマイシン、テイコプラニン<sup>®</sup>は血中濃度を測定し投与量を決定する。これにより、治療域に薬剤濃度が保たれているかを確認するだけでなく、副作用が出現する濃度か否かの確認をすることができる。移植患者は免疫抑制剤により潜在的に腎に負担がかかっていることが少なくない。このため、これらの投与により腎障害が顕正化する可能性がある。抗 MRSA 薬を投与中に腎障害が出現した場合、本当にこれらが原因として考えられるか、中止することで MRSA 感染症が重大な転帰を辿る可能性があることを考慮する必要がある。抗 MRSA 薬が適切な血中濃度に保たれていれば、むしろ他の原因を検索するべきであり、またテイコプラニンについては血中濃度が適切であれば、腎障害が問題となることはまれである。



## 7. 当科における MRSA 発生状況

ここで名古屋大学医学部・移植外科における MRSA 発生状況を示す。2003 年 1 月～2006 年 3 月に、当科で肝移植を施行した 52 例中 11 例 (21.1%) から MRSA が検出され、うち 6 例は術前すでに検出されて、いずれも保菌状態であった。これら 6 例中、4 例には予防的に MRSA 治療薬が投与された。これら 6 例中、5 例は術後も引き続き MRSA が検出され、1 例において予防投与を行ったものの感染発症を認めた。MRSA 感染発症はこの 1 例 (1.9%) のみであった。この症例は術前に咽頭粘液から MRSA が検出され、咽頭に保菌状態であったが、術後は腹水から MRSA が検出され、臨床症状から MRSA による腹膜炎と考えられた。これに対してはバンコマイシン投与を行った。MRSA 感染症は治癒に至り、MRSA 感染症に伴う死亡は認めなかった。筆者らは血管カテーテルを可能な限り早期に抜去し、長期留置が必要な場合は最低でも 1 週間に 1 度の刺し直しによる交換を原則としている。また、ドレーン類も感染源とならないように可及的早期に抜去している。また、術前の鼻腔内除菌は保菌者全例に行っている。このような対策が低い感染発症率につながっていると考えている。

### まとめ

移植患者の管理では、わずかな変化を見逃さずに、素早く適切な対応をとることが非常に重要である。MRSA 感染対策は全病院的に行われるべきであり、保菌患者発生状況、感染発症症例を把握し、院内感染症対策チームと連携し診断治療にあたることが必須である。

(長井 俊志・馬場 尚志・山本 雅人・藤本 康弘・木内 哲也)

### ● 文 献

- 1) Montoya JG, Giraldo LF, Efron B, et al : Infectious complication among 620 conservative heart transplant patients at Stanford University Medical Center. Clin Infect Dis 33 : 629-640, 2001
- 2) Hsu RB, Fang CT, Chang SC, et al : Infectious complications after heart transplantation in Chinese recipients. Am J Transplant 5 : 2011-2016, 2005
- 3) Sherman-Weber, Axelrod P, Suh B, et al : Infective endocarditis following orthotopic heart transplantation : 10 cases and review of the literature. Transplant Infect Dis 6 : 165-170, 2004
- 4) Speich R, Bij W : Epidemiology and management of infections after lung transplantation. Clin Infect Dis 33 : S58-65, 2001
- 5) Alexander BD, Tapson VF : Infectious complication of lung transplantation. Transplant Infect Dis 3 : 128-137, 2001

## Ⅶ. 各領域別の MRSA 保菌者対策と MRSA 感染症の診断・治療

- 6) Holt CD, Winston DJ : Infection after transplantation (Busttil RW, Klintmalm GK, eds), Transplantation of the liver (Second ed), ELSEVIER Saunders 2nd edition : 968-994, 2005
- 7) Bert F, Bellier C, Lassel L, et al : Risk factors for *Staphylococcus aureus* infection in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 11 : 1093-1099, 2005
- 8) Santoro-Lopes G, Gouvea EF, Monteiro RCM, et al : Colonization with Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* after liver transplantation. *Liver Transpl* 11 : 203-209, 2005
- 9) Singh N, Squier C, Wannstedt C, et al : Impact of aggressive infection control strategy on endemic *Staphylococcus aureus* infection in liver transplant recipients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 27 : 122-126, 2006
- 10) Desai D, Desai N, Nightingale P, et al : Carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* is associated with an increased risk of infection after liver transplantation. *Liver Transpl* 9 : 754-759, 2003
- 11) Bert F, Galdbart JO, Zarrouk V, et al : Association between nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and infection in liver transplant recipients. *Clin Infect Dis* 31 : 1295-1299, 2000
- 12) Chang FY, Singh N, Gayowski T, et al : *Staphylococcus aureus* nasal colonization in patients with cirrhosis : prospective assessment of association with infection. *Infect control Hosp Epidemiol* 19 : 328-332, 1998
- 13) Dupeyron C, Campillo B, Mangeney N, et al : Carriage of *Staphylococcus aureus* and of gram-negative bacilli resistant to third-generation cephalosporins in cirrhotic patients : A prospective assessment of hospital-acquired infections. *Infect control Hosp Epidemiol* 22 : 427-432, 2001
- 14) Torre-Cisneros J, Herrero C, Canas E, et al : High mortality related with *Staphylococcus aureus* bacteremia after liver transplantation. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 21 : 385-388, 2002
- 15) Chuang P, Parikh CR, Langone A, et al : Urinary tract infections after renal transplantation : a retrospective review at two US transplant centers. *Clin Transplant* 19 : 230-235, 2005
- 16) Maraha B, Bonten H, Hoof H, et al : Infectious complications and antibiotics use in renal transplant recipients during a 1-year follow-up. *Clin Microbiol Infect* 7 : 619-625, 2001
- 17) Singh N, Patersin DL, Chang FY, et al : Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* : The other emerging resistant gram-positive coccus among liver transplant recipients. *Clin Infect Dis* 30 : 322-327, 2000
- 18) Paterson DL, Rihs JD, Squier C, et al : Lack of efficacy of mupirocin in the prevention of infections with *Staphylococcus aureus* in liver transplant recipients and candidates. *Transplantation* 75 : 194-198, 2003
- 19) Gemmell CG, Edwards DI, Fraise AP, et al : Guidelines for the prophylaxis and treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections in the UK. *J Antimicrob Chemother* 57 : 589-608, 2006
- 20) Johnston L, Chui L, Chang N, et al : Cross-Canada spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* via transplant organs. *Clin Infect Dis* 29 : 819-823, 1999
- 21) Obed A, Schnitzbauer AA, Bein T, et al : Fetal pneumonia caused by Pantone-valentine Leucocidine-positive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ((PVL-MRSA) transmitted from a healthy donor in living-liver transplantation. *Transplantation* 81 : 121-124, 2006
- 22) Mermel LA, Farr BM, Sherertz J, et al : Guidelines for the Management of Intravascular Catheter Related Infections. *Clin Infect Dis* 32 : 1249-1272, 2001