

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業  
(免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業 移植医療研究分野)

分担研究報告書

小児肝移植患者の移植後日和見感染症の実態に関する検討

研究分担者 水田 耕一 自治医科大学 移植外科 准教授

**研究要旨**

肝移植患者は、術前は肝不全による免疫低下状態にあり、術後は免疫抑制薬の使用による二次性の免疫抑制状態となるため、ウイルス感染症のハイリスク状態にある。小児肝移植患者の免疫能と日和見感染症の関係を把握するため、平成 26 年度に当施設で実施した小児肝移植患者における術前免疫能と術後のウイルス感染症の発症状況を前向きに検討した。その結果、CMV 感染 57%、CMV 感染症 36%、EBV 感染 14%、その他のウイルス感染症 29%を認めた。CMV 感染は術前 CD56 低値群に多く発症し、発症抑制に NK 細胞の重要性が示唆された。EBV 感染症は、術前 CD8 低値かつ IgG 低値群に有意に発症した。術前から細胞性免疫と液性免疫がともに低下している症例は、肝移植後 EBV 感染のハイリスクであり、ウイルス特異的 T 細胞療法を優先すべき患者群と考えられた。CMV 感染は術後 1~2 ヶ月、EBV 感染は術後 5 ヶ月が好発時期であった。小児肝移植患者においては、術後 6 ヶ月間は日和見感染症の好発時期であり、細胞療法の適切な時期を検討する必要がある。  
キーワード：小児 / 生体肝移植 / 移植後日和見感染症

**A . 研究目的**

肝移植患者は、術前は肝不全による免疫低下状態にあり、術後は免疫抑制薬の使用による二次性の免疫抑制状態となるため、ウイルス感染症のハイリスク状態にある。

本年度は、小児生体肝移植患者の術前の免疫状態と術後のウイルス感染症の発症状況を前向きに検討した。

**B . 研究方法**

2014 年 5 月から 2015 年 2 月までの期間中に自施設で生体肝移植を施行した 14 例を対象とした。肝移植時の平均年齢は 2.5±3.9 歳であった。疾患は胆道閉鎖症 8 例、メープルシロップ尿症 2 例、アラジール症候群 1 例、原発性硬化性胆管炎 1 例、肝硬変 1 例、新生児ヘモクロマトーシス 1 例であった。移植後の免疫抑制薬は、タクロリムス (FK) + メチルプレドニゾロン (MP) の 2 剤を基本とした。FK の目標トラフ

濃度は、術後 2 週間は 15~20ng/ml、術後 1 か月時は 10ng/ml、術後 6 か月時は 6ng/ml、術後 1 年時は 3~5ng/ml とした。

術前の免疫能評価として、対象におけるリンパ球表面マーカー検査、T 細胞サブセット、免疫グロブリン (IgG)、術前サイトメガロウイルス (CMV)、EB ウイルス (EBV) の抗体価を測定し、術後のウイルス感染症の発症状況と比較検討した。

**(倫理面への配慮)**

本研究は「ヘルシンキ宣言」および「疫学研究に関する倫理指針」に従って実施した。

**C . 研究結果**

1. 術前免疫能評価

対象 14 例における術前の免疫能評価では、CD3 が 64.4±10.6% (正常値 66-83) と低値、CD19 が 28.9±15.6% (正常値 10-19) と高値であり、T 細胞の低下、B 細胞の増加を認めた。

CD4/CD8比は、 $1.9 \pm 0.8$  (正常値 1.0-2.2) と正常であったが、CD4異常値が33% (低値2例、高値2例、未検査2例)、CD8異常値が75% (低値6例、高値3例、未検査2例) に認められた。CD56は、 $8.4 \pm 4.2$  (正常値 9-43) であり、術前のNK細胞は低下していた。

また、術前IgGは、 $1023 \pm 832$ mg/dl (正常値 870-1700mg/dl) と正常範囲内であったが、64% に異常値 (低値9例、高値1例) を認めていた。

## 2. 肝移植後ウイルス感染症

### 1) CMV感染症

対象において、肝移植後CMV感染 (CMVアンチゲネミア陽性) を57% に、感染症36% に認められた。発症日は術後 $50 \pm 47$ 日であった。術前状態との検討では、CD3低値群 (発症率50%)、CD56低値群 (発症率70%) にCMV感染が多い傾向があった。治療はガンシクロビル、バルガンシクロビル、ホスカルネットによる治療を行い、CMVが原因のグラフト喪失や患者死亡は認めなかった。

### 2) EBV感染症

対象において、EBV感染 (EBV-DNA 5000) を14% に認められた。発症日は術後 $153 \pm 35$ 日であった。EBV関連移植後リンパ増殖性疾患 (PTLD) の症例は認めなかった。術前状態との検討では、CD8低値群 (発症率33%)、術前IgG低値群 (発症率25%) にEBV感染が多い傾向があり、CD8低値かつ術前IgG低値群では発症が67% と有意に高値だった。治療は免疫抑制薬の減量、 $\gamma$ グロブリン製剤による対症療法を中心に行い、EBVが原因のグラフト喪失や患者死亡は認めなかった。

### 3) その他ウイルス感染症

対象において、RSV2例、インフルエンザウイルス1例、ノロウイルス1例によるウイルス感染症を認められた。発症日は、それぞれ、術後179 $\pm$ 7日、術後170日、術後181日であった。

いずれも抗ウイルス薬、 $\gamma$ グロブリン製剤による対症療法で軽快し重症化は認めなかった。

## D. 考察

本研究では、小児肝移植患者の免疫能と日和見感染症の関係を把握する目的で、平成26年度に当施設で実施した小児肝移植患者における

術前免疫能と術後のウイルス感染症の発症状況を前向きに検討した。

その結果、CMV感染57%、CMV感染症36%、EBV感染14%、その他のウイルス感染症29%のウイルス感染・感染症を認められた。CMV感染では術前CD56低値群が最も発症率が高かった。NK細胞はCMVの感染防御に重要との報告があり、本研究はそれを示唆する結果であった。これはCMVにおける特異的T細胞療法の開発・導入においても、自然免疫の重症性を一考させる結果であった。

EBV感染症では、術前CD8低値かつ術前IgG低値群で発症率に有意差を認められた。CD8の低下は細胞障害性T細胞の低下を意味する。術前から細胞性免疫と液性免疫がともに低下している症例においては、肝移植後EBV感染のハイリスクであり、T細胞療法を優先すべき患者群と考えられた。

ウイルス感染症の発症は、CMVでは術後1~2ヶ月、EBVは術後5ヶ月、RSV、インフルエンザウイルス、ノロウイルス感染症は、術後6ヶ月頃に集中していた。小児肝移植患者においては、術後6ヶ月間は日和見感染症、流行性ウイルス感染症の好発時期であり、細胞療法の適切な時期を検討する必要がある。

## E. 結論

小児肝移植患者のCMV、EBVなどの日和見感染症は依然として頻度は高く、その対応は重要である。重症例においては、患者の生命予後に直結する合併症であるため、治療困難例におけるウイルス特異的T細胞療法などの新たな治療法の開発が必要である。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Yamada N, Sanada Y, Hirata Y, Okada N, Wakiya T, Ihara Y, Miki A, Kaneda Y, Sasanuma H, Urahashi T, Sakuma Y, Yasuda Y, **Mizuta K**. Selection of living donor liver grafts for patients weighing less than 6kg. *Liver Transpl.* 21:233-8, 2015.
2. Kawano Y, **Mizuta K**, Sanada Y, Urahashi T, Ihara Y, Okada N, Yamada N, Sasanuma H,

- Sakuma Y, Taniai N, Yoshida H, Kawarasaki H, Yasuda Y, Uchida E. Risk factors of cytomegalovirus infection after pediatric liver transplantation. *Transplant Proc.* **46**:3543-7, 2014.
3. Mori M, Morio T, Ito S, Morimoto A, Ota S, **Mizuta K**, Iwata T, Hara T, Saji T. Risks and prevention of severe RS virus infection among children with immunodeficiency and Down's syndrome. *J Infect Chemother.* **20**:455-9, 2014.
  4. Sanada Y, Urahashi T, Ihara Y, Wakiya T, Okada N, Yamada N, Hirata Y, **Mizuta K**. Impact of 3-D glucan during liver transplantation. *Hepatogastroenterology.* **61**:1368-73, 2014.
  5. Sanada Y, Matsumoto K, Urahashi T, Ihara Y, Wakiya T, Okada N, Yamada N, Hirata Y, **Mizuta K**. Protocol liver biopsy is the only examination that can detect mid-term graft fibrosis after pediatric liver transplantation. *World J Gastroenterol.* **20**:6638-50, 2014.
  6. Shimizu T, Urahashi T, Ihara Y, Kaneda Y, Miki A, Sanada Y, Wakiya T, Okada N, Yamada N, **Mizuta K**. Successful treatment of severe anastomotic stricture of a choledochojejunostomy after living donor liver transplantation with transhepatic cholangioscopy-guided balloon dilatation. *Transplant Proc.* **46**:999-1000, 2014.
  7. Wakiya T, Sanada Y, Urahashi T, Ihara Y, Yamada N, Okada N, Toyoki Y, Hakamada K, **Mizuta K**. Iron overload after pediatric liver transplantation: a case report. *Transplant Proc.* **46**:973-6, 2014.
  8. Sanada Y, Urahashi T, Ihara Y, Okada N, Yamada N, Hirata Y, **Mizuta K**. Pretransplant Levels of Endotoxin Can Predict the Risk of Bacterial Infections and Graft Liver Function after Liver Transplantation. *Eur J Pediatr Surg.* 2014 [Epub ahead of print]
  9. Sanada Y, Kawano Y, Miki A, Aida J, Nakamura K, Shimomura N, Ishikawa N, Arai T, Hirata Y, Yamada N, Okada N, Wakiya T, Ihara Y, Urahashi T, Yasuda Y, Takubo K, **Mizuta K**. Maternal grafts protect daughter recipients from acute cellular rejection after pediatric living donor liver transplantation for biliary atresia. *Transpl Int.* **27**:383-90, 2014.
  10. Urahashi T, **Mizuta K**, Ihara Y, Sanada Y, Wakiya T, Yamada N, Okada N. Impact of post-transplant flow cytometric panel-reactive antibodies on late-onset hepatic venous outflow obstruction following pediatric living donor liver transplantation. *Transpl Int.* **27**:322-9, 2014.
- ## 2. 学会発表
1. **水田耕一**、他：胆道閉鎖症における生体肝移植レシピエント手術 - 当科の標準術式から葛西手術へのフィードバック -、**第41回日本胆道閉鎖症研究会**、熊本、2014年11月15日
  2. **水田耕一**、他：小児肝移植後CMV感染症の治療戦略、**第50回日本移植学会総会**、東京、2014年9月12日
- ## H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得  
特記事項なし
  2. 実用新案登録  
特記事項なし
  3. その他  
特記事項なし