

## トピックス

## I. 臓器移植—腎移植を中心に—

齋藤 和英 高橋 公太

## 要 旨

近年の優れた免疫抑制薬の開発は臓器移植の成績を飛躍的に改善したが、一方で感染症に対する新たなリスクファクターでもある。また、感染症が宿主の免疫応答を賦活し、拒絶反応を誘発する場合もある。臓器移植後の感染症は、患者の全身状態、免疫抑制療法によって規定される宿主免疫能と、病原体との相互作用という観点から病態を把握し、予防、治療を行うことが重要である。

〔日内会誌 89:2240~2247, 2000〕

**Key words** : 臓器移植, 感染症, 免疫抑制療法, 宿主免疫能

## はじめに

臓器移植は腎、肝、心などの臓器不全に対する究極の根治的治療であり、欧州、米国においてはそれぞれ年間1万例を越える腎移植と数千例の心、肝移植が実施され、一般的医療として定着している。わが国でも従来から行われてきた腎移植、生体部分肝移植に昨年から脳死臓器移植（心、肝、腎、肺、膵）が加わり、移植専門医のみならず、すべての医師が臓器移植医療に関する知識を要求される時代となりつつある。

移植医療における感染症の制御は拒絶反応に対する予防・治療と密接に関連し、移植臓器、患者の予後に重大な影響を及ぼす。

移植後の代表的な感染症とされているサイトメガロウイルスによる間質性肺炎は、移植後早期に行われる強力な免疫抑制療法によって再活性化、あるいは初感染で増殖したウイルスに感

染した宿主細胞に対し、1~2カ月後、免疫抑制薬の減量によって回復した宿主の免疫応答による攻撃が回復することが発症の原因と考えられている。一方、サイトメガロウイルスに感染した血管内皮細胞ではMHC（major histocompatibility complex）クラスI抗原、種々の接着分子の発現が高まり、拒絶反応が起こりやすくなることも知られている。また、EBウイルス感染症によって発症する移植後リンパ増殖症PTLD（post transplant lymphoproliferative disease）においても免疫抑制薬の関与が極めて大きいことが示されている。

したがって、臓器移植においては、患者の全身状態ならびに免疫抑制療法によって規定される宿主の免疫能と、病原体との相互作用という観点で感染症の病態をとらえ、予防、治療を行う姿勢がとくに重要である。

本稿では腎移植を中心として移植後感染症の病態と特徴、予防、治療法について概説したい。

さいとう かずひで、たかはし こうた：新潟大学泌尿器科学

1. 全身感染症の種類と宿主免疫能

全身感染症は病原体別に、好気、嫌気性菌感染症、抗酸菌感染症、真菌感染症、原虫感染症、ウイルス感染症に大別される(表1)。外因性の細菌感染は周術期1~2週間に、ウイルス、真菌感染症などの内因性感染は生体防御能がもっとも低下する術後数カ月目に集中する。これらの感染症の発症、進展様式は、宿主の免疫能、免疫抑制療法と密接に関連している(図1:文献1より引用)。

2. 好気、嫌気性菌感染症<sup>1)</sup>(表2)

周術期には手術侵襲により宿主の免疫応答が低下するため、一般細菌による感染症がしばしば起こりうる。その主なものは手術操作、全身麻酔時の気管内挿管、血管内カテーテル留置等に関連した創感染、尿路感染症、気道・肺感染症などである。近年、無症候性のMRSA(メチ

シリン耐性黄色ブドウ球菌)保菌者が増加しており宿主の免疫応答の低下に伴って顕性感染を引き起こしたり、院内感染を来す場合がある。

対策としては、入院、手術に際して咽頭、喉頭、喀痰、尿の培養を行い、MRSA陽性者は陰

表2. 感染部位と原因菌種

腹腔	<i>Enterobacter</i> <i>Enterococcus</i> <i>S. aureus</i> <i>Anaerobes (Bacteroides)</i> <i>Mixed infection</i>
敗血症	<i>Enterobacter</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>S. aureus</i> <i>Enterococcus</i> <i>Anaerobes (Bacteroides)</i>
尿路感染	<i>E. coli.</i> <i>Enterobacter</i> <i>Enterococcus</i> <i>P. aeruginosa</i>
呼吸器	<i>Enterobacter</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>S. aureus</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Nocardiosis</i> <i>Legionella</i>
創感染	<i>Mixed infection</i> <i>Enterobacter</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>Enterococcus</i> <i>S. aureus</i> <i>Anaerobes (Bacteroides)</i>

表1. 全身感染症の種類

- a. 細菌(好気、嫌気性菌)感染症
- b. 抗酸菌感染症
- c. 真菌感染症
- d. 原虫感染症
- e. ウイルス感染症

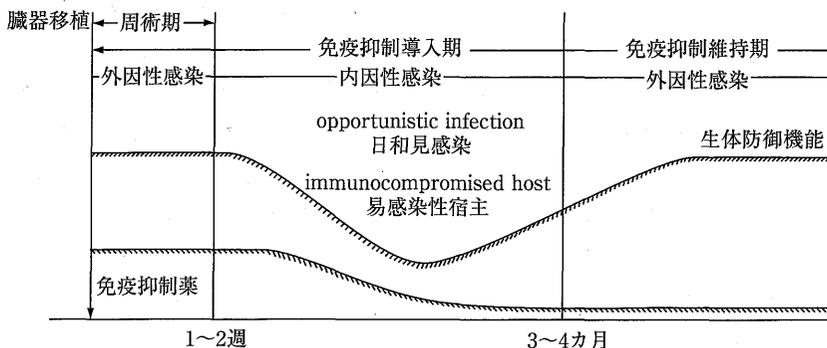


図1a. 腎移植における感染症の時期的分類

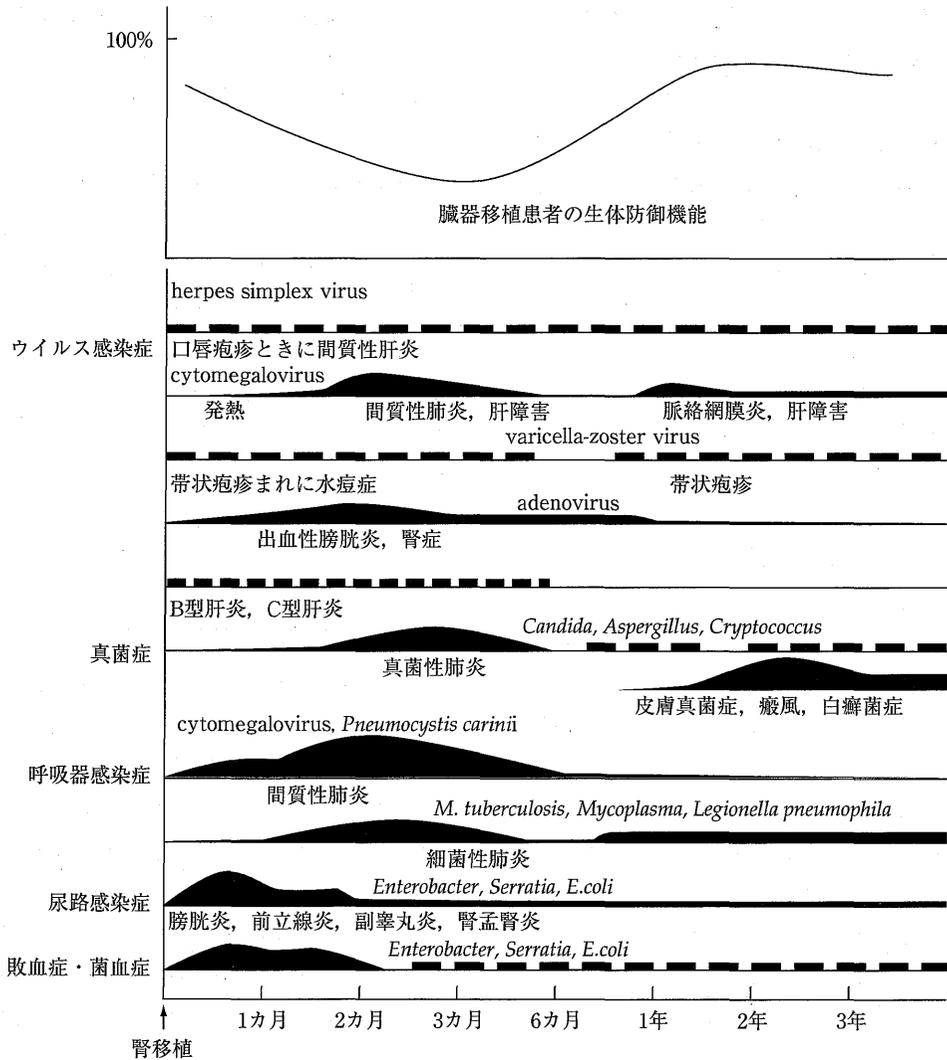


図 1b. 臓器移植患者の生体防御機能と移植後感染症の好発時期

性者とは隔離し，除菌後に手術予定を変更するなどの措置を講じる。医療関係者ならびに患者の手洗いの励行，病棟内の定期的な細菌検査や清掃等の徹底をはかる。

生体腎移植で，術前に尿路感染，CAPD (continuous ambulatory peritoneal dialysis) カテーテルの出口部・トンネル感染などが否定されている場合は，手術操作全体が無菌的に行われるため，予防的抗生物質の使用は原則として不要である。使用する場合でも菌交代を極力防止するという見地から第一世代セフエム，ペニシリ

ン薬を数日間使用するにとどめる。献腎移植ではドナーからの持ち込み感染，摘出操作，運搬に際する移植腎の汚染の可能性を完全には否定できないので，保存液の好気，嫌気性菌の培養検査を必ず行い，広範囲スペクトラムを有する第一～第二世代の抗生物質を予防的に短期間併用するのが一般的である。

ドレーン，尿道カテーテルは必ず閉鎖式を用い，特に尿漏の危険がない場合は5～7日間で抜き，先端は必ず培養検査に供する。中心静脈カテーテルについても同様である。尿道カテー

テル抜去時にしばしば一過性の尿路感染による発熱を来すことがあり、抜去日にニューキノロン薬の単回投与が有効な場合がある。

糖尿病例では、細菌感染が重症化、難治化する場合がありますので特に注意を要する。

### 3. 抗酸菌感染症<sup>2)</sup> (表3)

近年結核の集団感染が問題になっており厚生省は緊急事態宣言を発した。わが国は先進国の中にあつては群を抜いて高い結核有病率(人口10万人対37)を有していたが、近年、老人における再燃、集団感染が問題化している。

透析患者では細胞性免疫能の低下により結核の有病率が健常人の数十倍といわれており、しばしば粟粒結核となる場合もある。移植患者では長期にわたって免疫抑制療法を受けているため一般人に比べて結核に罹患しやすく、一度感染した場合、結核菌を排除することが困難なため重症化したり、治療への反応性が低いことが知られている。一般人の結核有病率の上昇は透析患者、移植患者にとっては重大な脅威である。透析、移植患者においては、予防策として、ツベルクリン反応、赤沈、CRP (C-reactive protein)、胸部X線、胸部CT (computed tomogra-

phy) を含むスクリーニング検査を行うこと、疑わしい場合は胃液、喀痰(場合により肺胞洗浄液)の塗抹、培養、ヒト型結核菌PCR (polymerase chain reaction) 検査を行うこと、感染が確認されたら呼吸器専門医と相談の上、多剤併用療法を十分に行うことである。非透析患者よりも治療期間は長くとり、治癒判定は慎重に行う。画像上、評価可能病変が存在する場合は画像所見に変化がなくなるまで治療を継続し、固定化後、抗結核薬を1剤ずつ中止し、イソニアジド単剤とする。移植は予防的イソニアジド内服継続下に行うことが望ましい。急性拒絶反応に対する強力な免疫抑制療法が行われた場合、再燃のリスクは高まる。万が一、移植後早期に結核に感染、発症した場合、症状の進行は極めて早いため、移植腎を摘除し、免疫抑制薬を中止して治療に専念しないと生命に危険が及ぶ可能性もある。治療面においては、リファンピシン、イソニアジドを用いる場合、CYP3Aの酵素活性が誘導されるのでシクロスポリン、タクロリムスの血中濃度を適正に保つのが困難になるなど、移植後早期に移植腎機能維持と結核治療を両立するのは難しい。結核は、移植後安定期にあつても不明熱の鑑別診断の一つとして常に念頭におかねばならないが、適切に対応すれ

表3. 結核に対する留意点

1. 透析・移植患者における高い罹患率、重症化率
2. 早期診断 スクリーニング検査(ツ反、赤沈、CRP、胸部X線、胸部CT、喀痰、胃液の塗抹、培養、ヒト型結核菌PCR検査) 精密検査 (BALF, CT guided TBLB)
3. 抗結核療法 透析・移植患者においては免疫能低下により重症化しやすく、抗結核療法の効果が現れにくい。耐性菌を生じないよう3~4剤併用による積極的な治療を早期に開始する。治療期間は最低6カ月、多くの場合非透析患者の倍の期間をとり、画像診断上の評価可能病変がある場合には治療による変化が見られなくなり、固定化するまで治療を継続する。
4. フォローアップ 一応の治癒判定がなされたら一剤ずつ抗結核薬を中止し、画像診断上の変化がないことを確認し、最終的にはINH単剤を残す。移植手術を行う際も、予防的治療としてのINH継続下に行う。

BALF: 気管支肺胞洗浄液

TBLB: 経気管支肺生検

INH : イソニアジド

表4. CMV 感染症

1. ハイリスク群
(1) ドナー抗体陽性, レシピエント抗体陰性のいわゆる初感染例
(2) 抗リンパ球抗体使用例
(3) ABO 不適合腎移植例
2. モニタリング
(1) CMV アンチゲネミア法
(2) 抗CMV抗体価(IgG, IgM)
(3) 臓器侵襲性病変に対する診断(網膜炎, 消化性潰瘍)
3. 治療
Ganciclovir + 抗CMV高力価 $\gamma$ -globulin
(1) 予防的治療: 1-(1)に対しては移植当日より
1-(2)に対しては抗リンパ球抗体投与終了時より
(2) 上記以外ではCMVアンチゲネミア陽性化時, 感染症発症時における empiric therapy

ば, 移植腎機能を保持しながら治療することが可能な場合も多い。

#### 4. 真菌感染症

移植後は細胞性免疫が抑制されるため, 真菌感染もしばしば認められる。もっとも一般的なのは舌苔を伴う口腔内カンジダ症, 癩癩などであり, 免疫抑制薬の減量と局所療法により, 治療が可能である。しかし, 周術期においてはときに重篤な深在性真菌症を見ることもあるので予防, 早期発見と的確な治療が必要である。

頻度は少ないが, 肺アスペルギルス症は一度発症するとfungus ballを形成し, しばしば致死的であり, 真菌性網膜炎は治療の遅れが失明につながることもある。カンジダ感染も口腔を越えて食道, 胃から小腸など消化管カンジダ症の形を取ると重症化する場合がある。

深在性真菌症に対する最大の予防策は, 免疫抑制薬使用下での抗生物質投与の頻用による菌交代現象と過剰免疫抑制を避けることである。術後の予防法として, アンフォテリシンBによる含嗽があり, われわれは移植後3カ月間, 1日4回, 100倍希釈液による含嗽をルーチンに行うように指導している。真菌感染症の診断法としては, 呼吸器に関してはサコマノ法による

喀痰細胞診, 墨汁染色, 全身感染に対してはcandida抗原, aspergillus抗原,  $\beta$ -D glucanによるスクリーニングが挙げられる。また, 視診も重要であり, 舌, 口腔カンジダ症に対しては免疫抑制薬の減量, フルコナゾール軟膏の塗布, ブラッシングを行う。深在性真菌症では腎移植後の場合, 腎機能保護を考慮してフルコナゾール, ケトコナゾールなどを第1選択とすることが多くカンジダ感染症などには有効である。しかし, 肺アスペルギルス症では, 救命を第一に考え, 直ちにアンフォテリシンBの静脈内投与を選択すべきである。ただし同薬は経口吸収性が低いので, 消化管カンジダ症に対する経口療法は腎機能に対する危険性は少ない。

#### 5. 原虫感染

移植後の原虫感染としてはニューモシスチスカリニ肺炎が挙げられる。移植後数カ月以内に間質性肺炎として発症することが多く, サイトメガロウイルスによる間質性肺炎と並んで, 致死的な合併症として恐れられたが, 予防法の進歩により, 純粋な形での発症を見ることは珍しくなった。現在われわれは移植後2週目から3カ月まではST合剤(バクタ®)2~3錠/日, 週2回経口, またはpentamidineの吸入療法(30

mg/日)をルーチンに行っている。発症頻度は減っているが、移植後早期の不明熱、肺炎の場合は疑う必要がある。診断は喀痰細胞診で原虫を発見することであり、治療としてはpentamidineの静注が行われる。

## 6. ウイルス感染症

腎移植後に問題となるウイルス感染症はサイトメガロウイルス感染症を代表とするヘルペス系ウイルスによる再帰感染、EB(Epstein-Barr)ウイルス感染症によって引き起こされる悪性リンパ腫(PTLD:post transplant lymphoproliferative disease), B, C型肝炎ウイルスなどである。

### 1) サイトメガロウイルス感染症<sup>1)</sup>(表4)

サイトメガロウイルス(CMV)感染症は臓器移植後の代表的なウイルス感染症の一つである。

再帰感染例では移植直後よりも宿主の免疫能が回復期に入ってくる移植後3~4カ月頃が最も発症率が高い。一方、発症のハイリスク群はドナーに感染の既往があり、レシピエントにはない組合せのいわゆる初感染例、OKT3など、抗リンパ球抗体による強力な免疫抑制療法を施行した群、ABO不適合腎移植例が挙げられる。近年、白血球中のサイトメガロウイルス抗原を検出するアンチゲネミア法が開発され、高い確率で発症予知診断、早期治療が可能になった。

治療としてはgancicovir, 高力価 $\gamma$ -globulinが用いられる。初感染のハイリスク群においては予防的投与で顕性感染症の発症を遅延させ、あるいは症状を軽減できると考えられている。

アンチゲネミア法による予知診断の正診率は70ないし80%であるが、サイトメガロウイルス網膜炎、消化性潰瘍などの臓器侵襲性病変においては必ずしもアンチゲネミア法が病勢を反映しない場合もあること、初感染例ではしばしば臓器侵襲性病変を発症することから、われわれ

表5. EBウイルス感染症

- 
1. ハイリスク群
    - (1) ドナー抗体陽性, レシピエント抗体陰性のいわゆる初感染例
    - (2) 抗リンパ球抗体使用例
  2. モニタリング
    - (1) 抗EB抗体
    - (2) sIL-2R
  3. 予防
    - (1) aciclovir, gancicovir
    - (2) 高力価 $\gamma$ -globulin
  4. 治療
    - (1) カルシニューリン阻害薬の減量中止
    - (2) 抗ウイルス療法
    - (3) 外科的切除
    - (4) 化学療法
- 

sIL-2R: soluble interleukin-2 receptor

は移植直後からの予防的治療を行っている<sup>3)</sup>。

ハイリスク群以外ではアンチゲネミア法による厳重なモニタリングで陽性化時、あるいは発症初期に治療を開始することにより対処が可能であり、重症例を見ることは少なくなった。しかし、新しい免疫抑制薬の開発、普及により、サイトメガロウイルス感染症罹患率、発症率は再び増加傾向にあり、注意を要する。今後、経口gancicovir薬による予防的投与、外来治療の可能性も考えられる。

### 2) 他のヘルペスウイルス

移植後はherpes simplex virus (HSV), herpes zoster virus, varicella zoster virus (VZV)がしばしば問題となる。サイトメガロウイルス同様、特に小児、若年成人における水痘ウイルスの初感染はしばしば致命的となるので、注意を要する。予定手術である生体腎移植では術前にドナー・レシピエントともに感染ステータスを確認し、ドナーからの持ち込み初感染の場合にはレシピエントに水痘ワクチンを接種して免疫を獲得させるなどの対策が必須である。既感染例の再帰感染対策として術後2週目から3カ月間、aciclovir 400~600mg/dayを週2回、予防的に内服するプロトコールが導入されて以

来, HSV, VZV感染症は激減している。

### 3) EBウイルス感染症 (表5)

近年EBウイルス感染症との関連で移植後リンパ増殖性疾患 (PTLD: post transplant lymphoproliferative disease) が注目されている。心, 肝移植領域では数%~10%弱の頻度とされ, 腎移植では0.2~2%とやや低いが, 患者の生命予後にも直接関連するため対策が必要である。サイトメガロウイルス同様, 初感染例, 抗リンパ球抗体使用例はハイリスク群である。移植後数カ月以内に発症する場合はT cell系の抑制により, EBウイルス感染により腫瘍化したB cell lymphomaが爆発的に増殖し, 節外増殖, 全身播種を伴う急性発症型が多く, 進行は極めて急速である。カルシニューリン阻害薬を減量, 中止し, aciclovir, 高力価 $\gamma$  globulinによる治療を行う。ポリクローナルなものでは寛解する場合もあるが, オリゴクローナルB cell lymphomaの予後は極めて不良である。aciclovir, ganciclovirなどによる予防・治療法とより特異的で早期診断が可能なモニタリング法の開発が待たれる。

### 4) 肝炎ウイルス<sup>4,5)</sup>

肝炎ウイルス感染症は腎移植患者の予後因子として重要な位置を占める。

透析患者における肝炎ウイルス陽性率はエリスロポエチンの実用化と輸血の激減により, 新規感染者数は減少しているものの, 依然として高い陽性率が報告されている。陽性者の移植に際しては種々の対策が必要である。

HBV (B型肝炎ウイルス) はゲノム内にglucocorticoid responsive elementを持ち, ステロイド投与によりウイルス量の増加が見られる。HBs抗原陽性腎移植例では肝不全による死亡が有意に高率であるとの報告もある。近年HBs抗原陰性, HBs抗体陽性例でもHBc (コア) 抗体高力価陽性例ではウイルスゲノムが体内に存在しており, 移植後肝障害を来す場合があることが報告された。免疫抑制療法下においては, 増

殖したウイルスによる肝細胞の変性が強く, 炎症細胞浸潤が軽度で間質の広範な線維化と著名な胆汁うっ滞を主体とするFCH (fibrosing cholestatic hepatitis) を来す症例もあり, 急速に重症肝不全を呈して死の転帰をとることが知られている。したがってドナー, レシピエント共, 術前にHBs抗原, 抗体を必ずチェックし, 陽性例ではHBc抗体, HBV-DNAまで検索し, 病態にあった治療計画を立てる必要がある。最近, HBVに対するlamivudineの有効性が確認されており, ドナーからの持ち込み感染の場合はドナーにlamivudineを使用してウイルス量を減少させる一方, レシピエントに対してワクチン接種を行い, 術後にもHBIG (hepatitis B immune globulin) 授動免疫による感染防御を行うことが考えられる。一方, レシピエントにウイルスが存在すると考えられる場合はあらかじめlamivudineによる治療を行い, ウイルス量を検出感度以下としてから移植を行う。これらは比較的新しいstrategyとして注目されており, 今後のデータの蓄積と臨床成績が待たれる。

HCV (C型肝炎ウイルス) 感染例では移植後10年以内の移植腎生着率, 患者生存率に及ぼす影響は否定的な報告が多く, 現段階ではHCV抗体陽性というだけでは腎移植は禁忌とはされていない。しかし近年, 10年以上の長期予後においては肝不全死のリスクが高まるとする報告も散見されている。HCVに関しては抗ウイルス薬ribavirinがinterferonとの併用療法で良好な治療成績を上げていることが注目されており, 腎移植領域においても治療strategyの確立が待たれる。

### おわりに

感染症は移植後早期から安定期に到るまで, 移植腎機能のみならず, 患者の予後をも左右する重要な病態である。移植後の急性感染症の多くはより選択的な免疫抑制療法, 予防法ならば

に患者管理法の進歩によりコントロール可能となったが、肝炎ウイルスの持続感染、病原体と宿主の生体防御能の狭間で再活性化する結核、腫瘍を誘発する可能性のあるEBウイルス感染などは、免疫抑制療法の進歩と共にその頻度はむしろ増加し、今までに予想もしなかった新しい病態をわれわれに提示している。同時に予防、診断、治療面でも新しい展開があり、より安全な移植医療の普及のためにもこの領域の今後の進歩に期待したい。

## 文 献

- 1) 高橋公太：合併症に対する予防と治療：14-A感染症，高橋公太編，腎移植患者のフォローアップ．日本医学館，東京，1998，p148-171.
- 2) 鈴木栄一：腎移植を成功させるためのチェックポイント：呼吸器疾患，特に肺結核．腎と透析 45:471, 1998.
- 3) 高橋公太：腎移植におけるCMV感染症，高橋公太編，臓器移植におけるサイトメガロウイルス感染症．日本医学館，東京，1997，p37-78.
- 4) Waguri N, et al: Fibrosing cholestatic hepatitis after living-related donor renal transplantation. J Gastroenterol Hepatol 13. 1998.
- 5) 和栗暢生，他：腎移植における肝障害の重要性．腎と透析 45:461, 1998.