

[総 説]

臓器移植患者の感染制御

飯沼由嗣

金沢医科大学臨床感染症学

(平成 27 年 11 月 9 日受付)

1997 年に「臓器の移植に関する法律」が制定され、脳死後の臓器移植がわが国においても行われるようになった。しかしながら、わが国における臓器移植は親族からの臓器提供による生体移植が多数を占めている。効果的な免疫抑制薬の開発は、臓器移植の成功率および予後を改善したが、感染症は依然として重篤な合併症であり、予後に深く関わっている。本稿では、臓器移植後に発生する感染症の病態、臓器移植レシピエントに比較的特異的に発生し、予後に関連する重要な日和見感染症、感染症の予防対策について紹介する。

Key words: 臓器移植, 日和見感染症, 感染予防

1. はじめに

臓器移植とは、機能不全に陥った臓器(肝臓、腎臓、肺など)の代わりとなる他人の健康な臓器を移植して機能を回復させる医療のことである。1997 年に「臓器の移植に関する法律」(臓器移植法)が施行され、脳死後の肺、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、小腸の提供が可能となった。さらに、2010 年には改正臓器移植法が施行され、家族の承諾による臓器提供が可能となり、15 歳未満の脳死での臓器提供も可能となった。法律の改正後には脳死臓器提供数は増加したものの、以後年間 40~50 件前後を推移している。心臓移植は、脳死移植での移植のみが可能であるが、その他の臓器では、親族からの臓器提供による生体臓器移植がわが国では広く行われている¹⁾。例えば、肝移植では、米国ではそのほとんどが脳死移植で行われているのに対して、2013 年のわが国の統計では、408 件中、369 件(90.4%)が生体肝移植となっている。同様に、腎移植 1586 件中 1431 件(90.2%)が生体移植である。一方、肺移植は従来生体移植が多かったが、2010 年以後は脳死移植が約 70% を占めている。iPS 細胞など

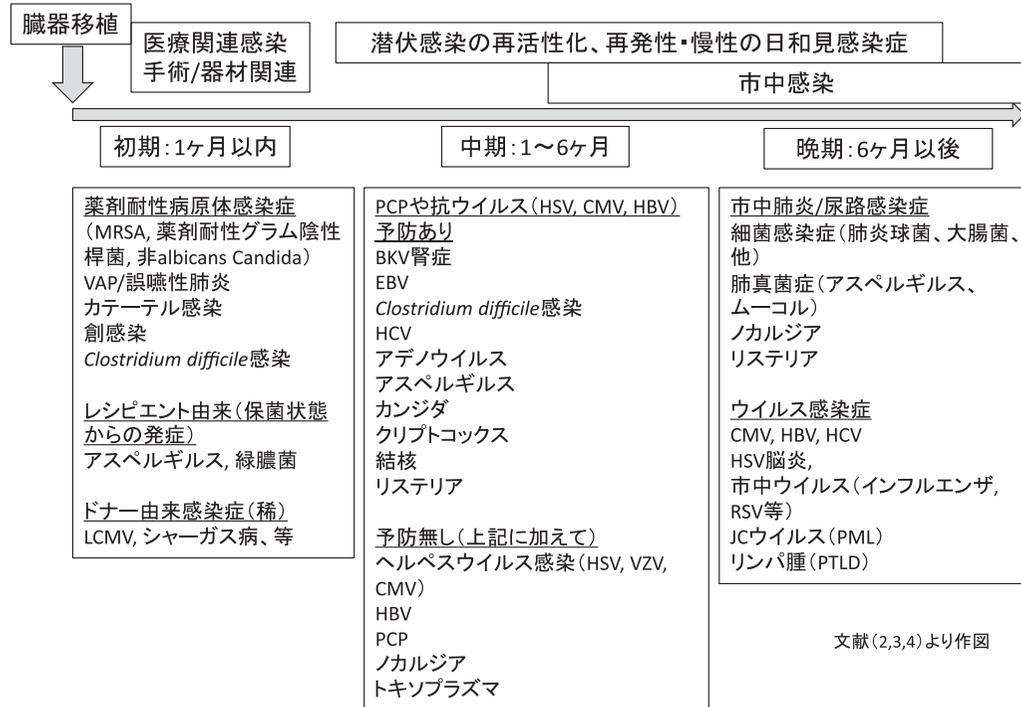
を利用した細胞工学による臓器再生医療が今後発展していく可能性はあるものの、臓器移植は究極の臓器機能不全治療として今後もわが国において広く行われる可能性が高い。

臓器移植は、自己とは異なる他人の臓器を移植する医療であり、移植後の免疫抑制治療が必須である。IL-2 産生阻害作用により細胞性免疫を特異的に抑制するカルシニューリン阻害剤(タクロリムス等)などの様々な免疫抑制薬の開発は、臓器移植患者の予後の改善に大きく貢献している。移植後の免疫抑制治療は、移植臓器の拒絶反応を抑制するためには必須の治療であるが、一方で免疫抑制に伴い様々な日和見感染症が発生し、それらの感染症が移植臓器の生着や予後に関連することも多い^{2)~4)}。このため、臓器移植後は迅速かつ確かな感染症治療が必要とされる。本稿では、臓器移植患者における感染症の特徴と感染制御について解説する。

2. 臓器移植患者における感染症の病態

造血幹細胞移植では、移植前から著明な免疫不全が発生しているが、臓器移植においては、術前に免疫不全が発生していることは比較的少ない。通常は、臓器移植が行われた後に様々な感染症が発生する。臓器移植希望者(レシピエント)における感染症に関連する頻度の高い病原体/感染症は、(1)初期(移植後 4 週以内)、(2)中期(移植後 1~6 ヶ月)、(3)晩期(移植後 6 ヶ月以後)に分類される(図 1)^{2)~4)}。これらの

著者連絡先: (〒920-0293) 石川県河北郡内灘町大学 1-1
金沢医科大学臨床感染症学
飯沼由嗣
TEL: 076-286-2211
FAX: 076-218-8453
E-mail: yiinuma@kanazawa-med.ac.jp



VAP, Ventilator Associated Pneumonia, LCMV, Lymphocytic choriomeningitis Virus, BKV, BK polyomavirus, PCP, *Pneumocystis jirovecii* pneumonia, PML, Progressive Multifocal Leukoencephalopathy, PTLD, Post-transplant lymphoproliferative disorders

図1. 臓器移植後の感染症

感染症は絶対的なものではなく、レシピエントの状態によって移植後長期にわたり発生するものや、リスクの高い時期を超えて発生するものもある。また移植された臓器によっても発生する感染症が異なる場合がある(表1)⁴⁾。

移植後早期(1ヶ月以内)では患者の基礎疾患や手術の合併症による感染症が発生することが多く、細菌や真菌がその主な原因病原体となる^{5)~7)}。半数以上の細菌感染症は移植後早期に発生し⁸⁾、近年では、薬剤耐性菌による感染症の増加が報告されている⁹⁾。血管留置カテーテルや人工呼吸器、尿道留置カテーテルなどの医療器具に関連する感染症や表層性または深部創部感染がこの時期に多くみられる。また、技術的に困難な手術で、合併症として吻合部狭窄やリークが発生した場合に感染症の原因となりやすい。腸内細菌科細菌の感染症は、肝臓や小腸移植などで発生しやすい。また緑膿菌や *Burkholderia* 属などの非発酵菌あるいは薬剤耐性菌による呼吸器感染症では、レシピエントが慢性呼吸器感染症に罹患し、これらの菌を保菌していた場合に特に注意が必要である。肺移植では、アス

ペルギルス症の発生が、肝臓や小腸移植ではカンジダ症の発生リスクが高く、それぞれ予防的抗真菌薬投与が行われることが多い。単純ヘルペス(HSV)以外のウイルスの再活性化が問題となることは比較的少ない。移植後早期に発生する感染症は、医療関連感染症であり、病院内に生息する薬剤耐性菌による感染症が主となる。特に、移植前に長期に入院し、さまざまな医療行為が行われていた、あるいは抗真菌薬治療が行われていたような場合には、薬剤耐性菌による感染症を考慮する必要がある⁹⁾。わが国で行われる臓器移植の大多数が生体移植であり、未知のドナー由来感染症発生のリスクは一般的に低いと考えられるが、脳死移植の場合など、検査学的に検出困難なドナー由来の未知の感染症(リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス:LCMV、狂犬病、シャーガス病、等)のリスクについて考慮する必要がある¹⁰⁾¹¹⁾。

移植中期(1~6ヶ月)においては、免疫抑制薬による免疫不全(主に細胞性免疫不全)にともなう日和見感染症が問題となる。また移植初期の感染症が問題となる場合もある。退院後は、移植後期で発症が見ら

表 1. 移植臓器と感染症

1ヶ月以内	1～6ヶ月	6ヶ月以後
細菌感染症 グラム陽性菌 すべての移植 腸内細菌科細菌 肝臓, 小腸, 新生児の心臓 緑膿菌, <i>Burkholderia</i> spp. 肺 (慢性呼吸器感染症)	ウイルス感染症 CMV すべての移植, 特にD+/R-の場合 EBV すべての移植, 特にD+/R-, 小腸の場合 VZV すべての移植 日和見感染症 <i>Pneumocystis jirovecii</i> すべての移植 <i>Toxoplasma gondii</i> 心臓, 特にD+/R-の場合 細菌感染症 緑膿菌, <i>Burkholderia</i> spp. 肺 (Cystic fibrosis) 腸内細菌科細菌 小腸	ウイルス感染症 EBV すべての移植 (中期より頻度は低い) VZV すべての移植 市中流行ウイルス感染症 すべての移植 細菌感染症 緑膿菌, <i>Burkholderia</i> spp. 肺 (Cystic fibrosis) 肺: 慢性拒絶状態 真菌感染症 アスペルギルス 肺: 慢性拒絶状態
真菌感染症 カンジダ属 肝臓, 小腸, 脾臓など アスペルギルス 肺, 心臓 <i>Pneumocystis jirovecii</i> すべての移植		
ウイルス感染症 HSV, 医療関連呼吸器ウイルス (インフルエンザ, RSV, hMPV など) すべての移植		

文献 (4) より, 一部改変

D+/R-, 臓器提供者 (ドナー) 既感染/臓器移植希望者 (レシピエント) 未感染

HSV, Herpes Simplex Virus

EBV, Epstein-Barr Virus

CMV, Cytomegalovirus

VZV, Varicella-Zoster virus

れるような市中感染症のリスクも生ずる。この時期は、ヘルペスウイルス (HSV, サイトメガロウイルス; CMV) やニューモシスティス肺炎 (*Pneumocystis jirovecii* pneumonia; PCP) に対する予防が行われることが多い。予防が行われていた場合には、これらの予防で防止できないあるいは困難な日和見感染症の発生が見られる。ウイルス感染症では、EBウイルス (EBV) やC型肝炎 (HCV), アデノウイルス, 腎移植ではBKポリオマウイルスによる腎症が問題となる。アスペルギルス症などの真菌症, 細菌感染症では、結核 (既感染再活性化) やリステリアなどの細胞内寄生細菌などが問題となる。予防が無い場合には、HSVや水痘帯状疱疹ウイルス (VZV), CMVなどのヘルペスウイルス属や、B型肝炎 (HBV), PCP, ノカルジア, トキソプラズマなどが発生する可能性があるが、これらの発生リスクは、移植臓器や術後の状態や免疫抑制状況などによって異なる。免疫不全状態における潜伏感染からの再活性化が問題となる感染症 (ヘルペスウイルス属, トキソプラズマなど) では、臓器提供者 (ドナー) 既感染/臓器移植希望者 (レシピエント) 未感染 (D+/R-) において、特に発症リスクが高くなる。予防に関しては、投与薬物による副作用

や薬物相互作用 (特に免疫抑制薬) があり、どのように予防を行うかについて、症例毎のリスクアセスメントが必須である (表2)¹⁾。

移植後後期 (6ヶ月以後) では、移植後の状態も安定し、免疫抑制薬も減量されてくる。また予防的抗微生物薬も徐々に中止されてくる。レシピエントのほとんどは、院外で生活し、さまざまな市中感染病原体による感染のリスクが高くなる。免疫抑制薬による細胞性免疫不全状態は継続しており、予防投薬中止に伴って、さまざまな日和見感染症も発生しうる。市中感染症では、肺炎球菌や大腸菌などの比較的病原性が高い市中感染性病原体による感染症やノカルジア, リステリアなどの細胞内寄生病原体による感染症を考慮する必要がある。真菌症では、クリプトコックス症や肺移植においてはアスペルギルスやムコールによる肺感染症の発生がみられる。また、ウイルス感染症では、市中流行性感染症としてインフルエンザやRSウイルス (RSV), また細胞性免疫低下に伴い、ヘルペスウイルスによる感染症やウイルス性肝炎, JCウイルス感染症 (PML) やEBウイルス関連移植後リンパ増殖性疾患 (PTLD) について注意が必要である。

表2. 臓器移植後の感染に関連する因子

免疫抑制治療
移植前の治療 (抗がん化学療法, 抗菌薬)
皮膚粘膜バリア状態 (カテーテル, ドレーン, 等)
好中球減少, リンパ球減少
基礎疾患による免疫抑制状態 (低免疫グロブリン, SLE)
代謝性疾患: 尿毒症, 低栄養, 糖尿病, 肝硬変
慢性ウイルス感染症 (CMV, HCV, HBV)
感染リスクを上げる因子
導入治療 (リンパ球低下)
高用量ステロイド
血漿交換
早期移植片拒絶
移植片の機能不全
活動性/潜在性のドナー/レシピエント感染症
手術/器材に関連する合併症
吻合部のリーク
出血
創感染/創治癒遅延
長期の挿管/ICU 管理
術創部ドレナージ, 血管内/尿道カテーテル
感染リスクを下げる因子
免疫学的寛容状態
HLA の一致
手術手技が良好
移植片の機能が良好
適切な周術期予防投与
有効な抗ウイルス予防投与
ニューモシステイス感染予防
有効なワクチン接種
文献 (3) より, 一部改変
SLE, Systemic Lupus Erythematosus
HCV, Hepatitis C Virus
HBV, Hepatitis B Virus
HLA, Human Leukocyte Antigen

3. 臓器移植患者に発生する感染症と対策

本項では、臓器移植後の患者（レシピエント）に比較的特異的に発生し、予後に関連する重要な日和見感染症とその対策について述べる。

1) サイトメガロウイルス

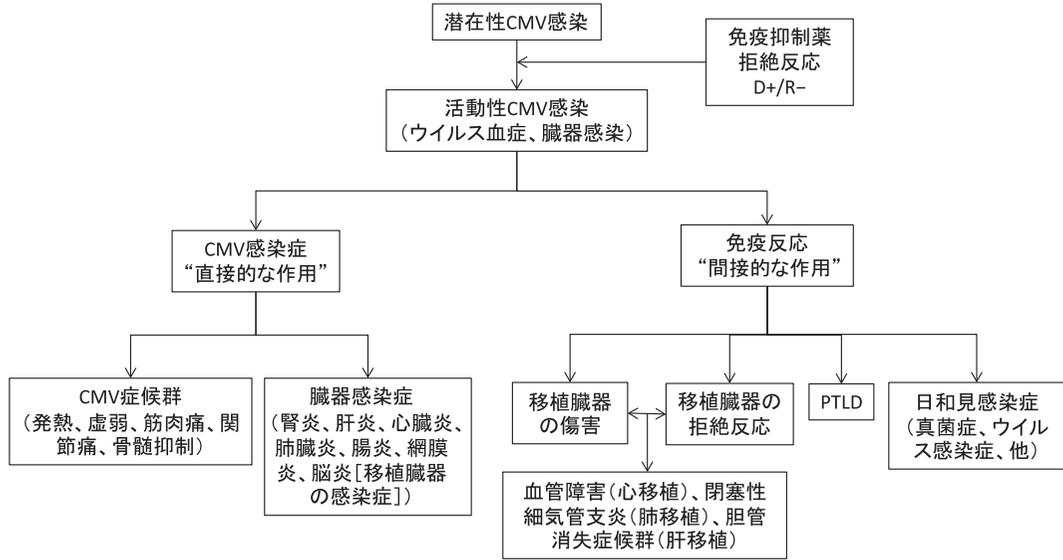
サイトメガロウイルス (CMV) は、臓器移植後の感染症の中でも最も重要な病原体の一つである^{2)12)~14)}。臓器移植後の免疫抑制状態では、CMV による感染症 (直接的な作用) ととともに CMV 感染症に伴うさまざまな免疫反応 (間接的な作用) が起こる (図2)²⁾。CMV 感染症としては、CMV 症候群と言わ

れる、発熱や筋肉痛、骨髄抑制などのウイルス血症に伴う全身症状と、腎炎、肝炎、心臓炎、肺臓炎、腸炎などの臓器侵襲性感染症がおこる。この中でも腸炎の頻度が比較的高いとされる。また、移植臓器、とくに既感染ドナー臓器では、CMV の再活性化が移植臓器内で起こりやすくなり、移植臓器の機能不全の原因となることがある。これに加えて、CMV 感染症に伴う免疫反応も臓器移植患者の予後に大きく関わる。免疫反応により、移植臓器の傷害や拒絶反応が進み、心移植では血管障害、肺移植では閉塞性細気管支炎、肝移植では胆管消失症候群などが発生し、移植臓器の機能不全の原因となる。また、他の日和見病原体の感染症、EBV 関連 PTLD (Post-transplant lymphoproliferative disorders) や真菌症 (特にアスペルギルス症)、ウイルス性肝炎などのリスクとなる。

CMV 感染症のリスク因子としては、D+/R- が最もリスクが高い。肺や小腸移植は、免疫抑制が強いことやリンパ系細胞が臓器に多いことなどより、肝臓や腎臓よりも CMV 感染症発症リスクが高い。強い免疫抑制はリスクとなる。特に、拒絶反応に伴う炎症状態は CMV 再活性化を促し、さらに急性拒絶反応で用いられる、抗リンパ球抗体、抗胸腺細胞グロブリン (ATG)、抗 CD3 抗体、抗 CD52 抗体 (alemtuzumab) などの強い免疫抑制薬の使用は再活性化を促進する。遅発性 CMV 感染症は、抗ウイルス薬による移植後予防治療終了数ヶ月後以後に発生し、移植臓器不全、予後悪化、また悪性腫瘍のリスクとなる¹⁵⁾。

CMV の予防および治療に関しては、抗ウイルス薬の予防投与方法 (Prophylaxis) および早期投与方法 (Pre-emptive therapy) のどちらかが選択される。両者の有効性や予後に差は無いとされる (表3)¹⁶⁾。予防投与方法のメリットは、確実かつ容易に CMV 予防が可能であることや、CMV 以外のヘルペスウイルス感染予防効果も期待できる。副作用として、長期投与に伴う副作用 (骨髄抑制) や治療終了後に発生する遅発性感染症発症のリスクが特に D+/R- の移植において高くなる。遅発性感染症予防のための、より長期の予防治療がハイリスク群で推奨されている。また治療終了3ヶ月間は、ウイルス血症 (抗原血症法 [アンチゲネミア], CMV-PCR) のモニタリングが推奨される。

CMV の早期投与方法は、移植後ウイルス血症を定期的 (週1回程度) にモニタリングし、閾値を超えた抗原血症を発見した時点で治療を開始する方法である (図3)。本法のメリットは、抗ウイルス薬投与に伴う副作用の低減、D+/R- の場合経過中 CMV の免疫が獲得可能であり、遅発性 CMV 感染症の予防に働くこ



PTLD, Post-transplant lymphoproliferative disorders

文献(2)より、一部改変

図2. サイトメガロウイルス (CMV) 感染症の病態

表3. サイトメガロウイルス (CMV) 感染に対する予防投与方法 (Prophylaxis) と早期投与方法 (Preemptive therapy) の比較

	予防投与方法 (Prophylaxis)	早期投与方法 (Preemptive therapy)
有効性	あり (大規模無作為試験)	あり (小規模試験中心)
実行性	比較的容易に実施可能	実施に困難を伴う場合あり (検査体制の問題, 基準が標準化されていない)
免疫の獲得	なし	あり
遅発性 CMV 感染症	D+/R- でしばしば発生	より頻度は低い
他のヘルペスウイルス属の感染防止効果	あり (HSV, VZV, EBV, HHV-6, HHV-7)	なし
コスト	投薬コスト	検査コスト
副作用	あり (骨髄抑制)	より頻度は低い
間接作用 (移植臓器不全, 予後, 日和見感染症) の予防効果	あり (メタ解析)	データは少ない
抗ウイルス薬耐性	あり	あり
方法	ガンシクロビル (静注薬) またはバルガンシクロビル (内服薬) を 3~6 ヶ月間 (肺移植ではより長期) D+/R- では, 遅発性 CMV 感染症予防のため 6 ヶ月以上 (肺移植では 1 年以上) の投与がおこなわれる 予防投与終了後 3 ヶ月はウイルス血症 (抗原血症法, CMV-PCR) の定期的モニタリング (週 1 回) が推奨される	ウイルス血症 (抗原血症法, CMV-PCR) の定期的モニタリング (週 1 回) と陽性時の抗ウイルス薬投与, ウイルス陰性化まで (最低 2 週間), 移植後 3~6 ヶ月間

D+/R-, 臓器提供者 (ドナー) 既感染/臓器移植希望者 (レシピエント) 未感染
HHV-6, 7, Human Herpes Virus 6, 7

となどがあげられる。一方で, 検査体制の整備, 他のヘルペスウイルス感染症の予防ができない, ウイルス

閾値の設定が標準化されていないなどの問題点もある。また, 抗原血症が陽性となった場合には, 他の日

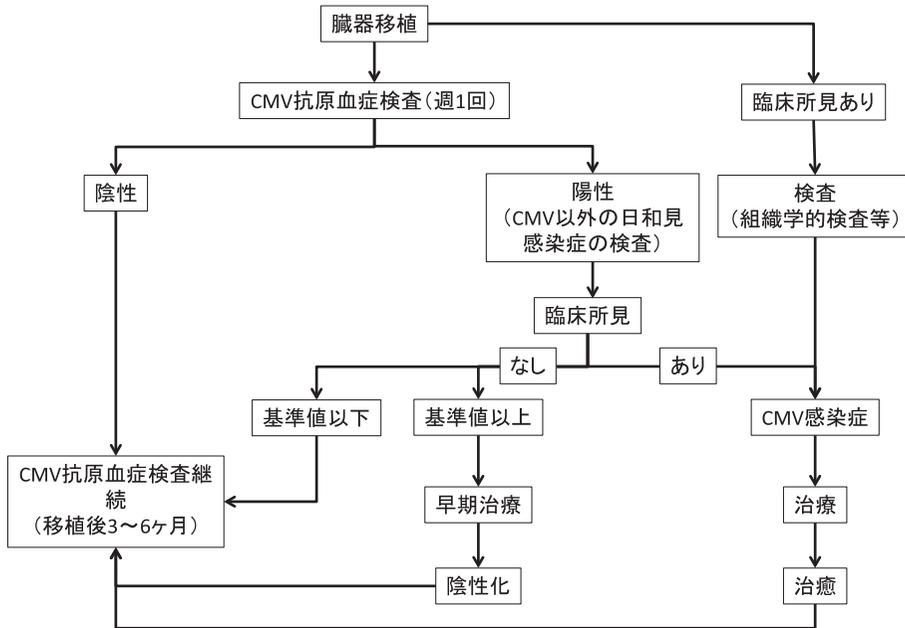


図3. サイトメガロウイルス (CMV) 早期治療法の実際

和見感染症 (特に、PCP およびアスペルギルス症) の発症について同時に精査が必要である。CMV 臓器感染症では必ずしも抗原血症が陽性とならないため (特に腸炎や網膜炎など)、経過中 CMV 感染症の発症には十分注意し、臨床所見や画像所見で感染症が疑われた場合には積極的な組織学的検査の実施などによる診断が望ましい。わが国では、抗原血症検査が施設内および委託検査含め、比較的容易に実施可能であり、CMV 予防治療として早期投与法が選択されることが多い。ガンシクロビル耐性ウイルスは両治療ともに出現しうる。

2) サイトメガロウイルス以外のヘルペスウイルス属

ヘルペスウイルス属による感染症は、既感染のレシピエントであれば、免疫抑制に伴う再活性化によって発生する。また D+/R- の場合には、初感染からときに重篤な感染症の原因となり、予防的抗ウイルス薬の投与を積極的に考慮する必要がある。

単純ヘルペス (HSV) は、臓器移植後の早期に感染症を発生することが多く、発症した場合には生命に関わる重篤な全身感染症を引き起こす¹⁷⁾。このため、臓器移植患者においては、最低1ヶ月間の予防的抗ウイルス治療 (アシクロビル、バラシクロビル) が通常行われる。特に D+/R- の場合には、必須である。

サイトメガロウイルス (CMV) に対する予防治療 (ガンシクロビル、バルガンシクロビル) が行われている場合には、HSV に対する追加の予防は不要である。

水痘帯状疱疹ウイルス (VZV) は、臓器移植患者において重篤な全身感染症を引き起こすことは稀であるが、免疫抑制に伴う帯状疱疹 (播種性を含む) の発症リスクが高くなる¹⁸⁾。帯状疱疹に関しては、心臓や腎臓移植では、5年間に10%程度の発症がみられるとの報告がある¹⁹⁾。レシピエントが免疫を獲得していなければ、移植前のワクチン接種による免疫獲得が強く推奨される。D+/R- では積極的な抗ウイルス薬の予防投与を考慮するが、通常は HSV 予防治療が行われ、それは VZV にも有効であるため、VZV のみをターゲットにした予防治療が意識して行われることは少ない。

移植後リンパ増殖性疾患 (Post-transplant lymphoproliferative disorders: PTLD) は、臓器移植後の免疫抑制に伴い発生する重篤な感染性合併症であり、多くは EB ウイルス (EBV) が関与する²⁰⁾。病型としては、初期病変 (Early lesion; 多様な B 細胞の増殖)、多型 PTLD (Polymorphic PTLD; リンパ腫に合致しないリンパ球の浸潤)、単一型 PTLD (Monomorphic PTLD; リンパ腫に合致する単一細胞性のリンパ球の増殖) に分けられる²¹⁾。PTLD は、肝移植の

表 4. 臓器移植患者における侵襲性アスペルギルス症

移植臓器	リスク因子	発症率	予後 (死亡率)	予防 (対象/薬剤/期間)
肝移植	再移植 腎不全 (特に移植後) 透析 劇症肝炎 手術合併症, 再手術	1-9.2%	33.3-88%	対象: ハイリスク患者のみ 薬剤: キャンディン系 or L-AMB 期間: 入院期間中, 移植後4週間, リスク因子が解消するまで
肺移植	気管支吻合部虚血, スtent留置 急性拒絶 片肺移植 アスペルギルスの気道保菌 (移植前, 移植後1年間) CMV 感染 低免疫グロブリン血症 (IgG<400 mg/dL)	4-23.3%	23-29% (気管気管支炎) 67-82% (侵襲性肺感染症)	対象: 移植患者全員またはハイリスク患者 薬剤: AMPH-B or L-AMB 吸入, VRCZ or ITCZ 内服 期間: 縫合部が安定するまで週3回 (2ヶ月程度), 週1回 (6ヶ月), 月2回 (さらに6ヶ月以上, ハイリスク患者) (吸入治療) コメント: 定期的な気管支鏡による観察, サーベイランス培養, リスクアセスメントが必要
心臓移植	アスペルギルスの気道保菌 再手術 CMV 感染 移植後透析 低免疫グロブリン血症 (IgG<400 mg/dL)	1-14%	66.7%	対象: ハイリスク患者のみ 薬剤: ITCZ or VRCZ 内服 期間: 50 ~ 150日間 (最低3ヶ月)
腎移植	透析を必要とする移植腎不全 高容量, 長期のステロイド使用	0.7-4%	67-75%	対象: ハイリスク患者のみ 薬剤, 期間は肝移植に準ずる

文献 24) 25) より作表

AMPH-B, アムホテリシン B デオキシコール酸製剤

L-AMB, アムホテリシン B リポソーム製剤

VRCZ, Voriconazole

ITCZ, Itraconazole

1~2%, 腎移植の1~3%, 心臓移植の2~6%, 肺移植の2~9%, 小腸移植の11~33%に発生すると報告されている。80%以上のPTLDは、移植後1年以内に発症する。PTLDのリスク因子として、免疫抑制状態 (強力な免疫抑制薬の使用など)、EBV感染不適合 (EBV D+/R-)、低年齢、CMV感染症などが挙げられる。また病変は、移植臓器あるいはその周辺臓器に出現することが多く、移植臓器機能不全にも関与する。予後は不良であり、40~60%の死亡率と報告されている。臨床症状や所見は非特異的であり、発熱や扁桃腫大、全身リンパ節腫大などの伝染性単核球症様の症状と消化管症状などが出現する。移植臓器への細胞浸潤性病変がみられれば、PTLDの存在を強く疑う。診断は、病理組織診断が標準的確定診断法であるが、EBV-DNAの定量的測定²²⁾、フローサイトメトリーなどが診断の補助として用いられることがある。治療については、免疫抑制薬の減量 (拒絶反応出現のリスクあり)が行われるが、その他外科的切除、放射

線治療、抗ウイルス薬 (アシクロビル、ガンシクロビル)投与、B細胞由来リンパ腫治療薬であるモノクローナルB細胞 (CD20)抗体 (rituximab)投与、抗がん化学療法などが試みられる。

突発性発疹の原因ウイルスであるHHV-6、7、カポジ肉腫の原因ウイルスであるHHV-8も、臓器移植後の免疫不全状態での再活性化と感染症発症の報告がある。診断は遺伝子診断が必要であり、HHV-6脳炎に対して、ガンシクロビルなどの抗ウイルス薬が用いられる²³⁾。

3) 侵襲性アスペルギルス症

侵襲性アスペルギルス症 (Invasive aspergillosis: IA)は、早期診断および治療が困難であり、予後不良な臓器移植後の感染症である。侵襲性肺感染症として発症することが多いが、肺移植では侵襲性気管・気管支炎を起こし、重症例では縫合不全の原因ともなる。侵襲性肺アスペルギルス症から最も予後の悪い病態である中枢神経系の感染症へと進展する場合もあ

1. 確定診断例 (Proven Invasive Fungal Disease)
 - 病理組織学的な証拠: 菌糸の組織侵入
 - 培養: 無菌検体からの検出 (除: BAL, 副鼻腔検体, 尿, 血液)
2. 推定診断例 (Probable IFD)
 - 宿主因子+臨床基準+細菌学的基準
3. 疑診例 (Possible IFD)
 - 宿主因子+臨床基準

宿主因子 ・好中球減少 (<500, >10ds) ・同種骨髄移植後 ・GVHD ・臓器移植後 ・細胞性免疫抑制治療 ・ステロイド長期使用 (>3wks)	臨床基準: CT所見[†] ・濃密陰影 (±halo sign) ・Air-crescent sign ・Cavity [†] 陽性所見が最も早期に出現、 上記所見をとらないことも多い。	細菌学的基準 ・気道検体から菌陽性 ・ガラクトマンナン抗原陽性 (血清, BAL, CSF) ・BDG [§] 陽性 [§] 早期診断は困難、ム-コルで は陽性とならない。
--	---	---

GVHD, Graft-versus-host disease, BAL, Bronchoalveolar lavage, CSF, Cerebrospinal fluid, BDG, β -D-glucan

文献(26)より、一部改変

図4. EORTC/MSGの侵襲性真菌症診断基準
糸状菌症 (主にアスペルギルス症) について

る。表4に移植臓器毎のリスク因子, IAの発症率, 予後(死亡率), 予防を示す²⁴⁾²⁵⁾。肺移植が最も発症率が高く, 心臓移植, 肝移植が比較的高い。予後は移植臓器に関係なく総じて極めて悪く, 予防および早期発見・治療が重要である。

EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) による, 深在性真菌症の診断基準は, IAの早期診断において有用な指標となっている(図4)²⁶⁾。しかしながら, 肺移植においては, 気管気管支炎などの特殊な病態や, 血清アスペルギルス抗原陽性率が低いなどの理由により, 異なる診断基準が必要と考えられ, ISHLT (International Society for Heart and Lung Transplantation) は, 心臓移植患者のための, 真菌性肺炎の診断基準を提唱している²⁷⁾。

わが国においては, 真菌マーカー(ガラクトマンナン抗原, β -D-グルカン)検査がIAの診断に広く用いられている²⁸⁾。ガラクトマンナン(GM)抗原は, アスペルギルス細胞壁の構成タンパクの一つであり, 特異性は非常に高いとされる。カットオフ値を0.5としたメタ解析では, 感度79%, 特異度86%(確定診断+推定診断)との良好なデータが示されているが, 臓器移植患者(カットオフ0.5~1.0)では, 感度22%, 特異度81%とのデータも示されており, その診断的意義についてさらなる検討が必要である²⁹⁾。BALF(気管支肺胞洗浄液)あるいは脳脊髄液(CSF)を用いた検討も行われており, 臓器移植患者におけるIAの診断に有用な検査として評価されている。血中 β -D-

ルカン検査は, 侵襲性真菌症の補助診断として有用な検査であるが, IAに特異的では無く, 感度もばらつきが大きい。核酸増幅検査による診断も試みられているが, カットオフ値や方法など, 標準化されていない。

臓器移植後のIAの予防に関して, 確立されたものはなく, 一般的にルチンの抗真菌薬の予防投与は推奨されない(表4)²⁴⁾²⁵⁾。IAは通常移植後1ヶ月以内, 移植中期の比較的早期に発症することが多く, ハイリスク患者に対する予防的抗真菌薬投与が考慮される。肝移植においては, IAのハイリスク患者は侵襲性カンジダ症のリスクも高くなるため, 全身性抗真菌薬投与が推奨される。アスペルギルスに活性を持つアゾール系抗真菌薬(ボリコナゾール[VRCZ], イトラコナゾール[ITCZ])は, 肝毒性や免疫抑制薬との相互作用(タクロリムスの濃度上昇など)があり, キャンディン系抗真菌薬が選択されることが多い。腎移植では, 侵襲性カンジダ症発症のリスクは比較的低いが, ハイリスク患者に対するIA防止の目的で, 肝移植同様の予防が推奨される。肺移植においては, 気管・気管支アスペルギルス症を含むIAのリスクが特に高く, 侵襲性カンジダ症のリスクは低いため, 全身性副作用が少ないアムホテリシン製剤の吸入が主に選択される。ハイリスク患者対象ではあるが, 実際には全症例に予防が実施されることが多い。代替薬としては, アスペルギルスに活性を持つアゾール系抗真菌薬が用いられる。心臓移植におけるハイリスク群に対するIA予防には, アスペルギルスに活性を持つアゾール系抗

真菌薬が用いられる。

臓器移植患者における IA は、予後が悪く、早期発見早期治療が最も重要である。確定診断(組織的診断)が行える症例は非常に少なく、通常は推定診断、場合によっては疑診例からのエンピリックな抗真菌薬投与が推奨される。肺移植では、定期的な気管支鏡による観察、サーベイランス培養なども考慮する²⁴⁾。CMV 早期治療法 (Pre-emptive therapy) 同様の、血中ガラクトマンナン検査の定期的な検査による早期治療は、検査の感度の点より推奨されない²⁴⁾。IA の治療に関しては、国内外のガイドライン²⁴⁾²⁵⁾²⁸⁾等を参照されたい。

4) ニューモシスティス肺炎

ニューモシスティス肺炎 (*Pneumocystis jirovecii* pneumonia ; PCP) は、臓器移植後の患者を含む、免疫不全者が発症する致死的な感染症である^{30)~32)}。*P. jirovecii* の生態は不明な点も多く、環境からの感染、感染後の再活性化、ヒト-ヒト感染の可能性などが報告されている。PCP の発症率は 5~15% 程度であり、移植後 6 ヶ月以内に発症することが多く、特に肺移植において発症率が高いとされる。免疫抑制薬としてのステロイド量の減量や予防投与により、現在では発症率は低下傾向にある。PCP のリスク因子として、ステロイドの使用、抗リンパ球抗体治療、タクロリムスなどの免疫抑制治療の他、CMV 感染症、移植臓器の拒絶、PCP を発症した患者との接触などが挙げられる。

臓器移植患者における PCP の診断は、CMV などの他の日和見感染症とともに発症する、あるいは原疾患に起因する心不全に伴ううっ血像などにより、早期発見が困難な場合がある³⁰⁾。特に原因のはっきりしない低酸素血症や、呼吸困難などが見られた場合には PCP の存在を疑う必要がある。画像所見では、単純 X 線撮影では発見できない場合もあり、肺の高分解能 CT (HRCT) 撮影検査が推奨される。典型的には、PCP は広範なスリガラス様陰影 (Ground-glass opacity ; GGO) が、斑状、モザイク状に分布し、陰影は肺門から末梢肺に広がり、肺の辺縁領域には陰影は少ない。しかしながら、consolidation や結節影、全肺に広がるびまん性スリガラスなど様々な陰影をとることもある³³⁾。微生物学的検査については、PCP は真菌に分類されるが、人口培地上での培養ができない。このため、誘発喀痰や BAL 液中の *P. jirovecii* を顕微鏡下に検索する方法で診断するが、より高感度な方法として PCR 法を用いた検出法が広く行われている。しかしながら、感度が高いために PCP と保菌状態の鑑別

が困難であるという欠点ももつ³²⁾。このため、近年では定量的 PCR による PCP と保菌の鑑別も試みられている³⁴⁾。血清診断では、 β -D-グルカン検査の有用性が評価されている。本検査は *P. jirovecii* に特異的な検査では無いが、メタ解析では、高い感度 (96%) が示されている³⁵⁾。複数の検査法の存在などにより統一した閾値の設定は難しいが、少なくともスクリーニング検査として有用である。一方、移植患者においては侵襲性肺アスペルギルス症でも、 β -D-グルカンは上昇するため、両者の鑑別は常に考慮する必要がある。

臓器移植患者において、PCP は予後不良な感染症であり、移植後 6~12 ヶ月の予防投与が一律行われる。予防薬としては、ST 合剤が第一選択となる。肺移植や PCP の既往、CMV の慢性感染症がある場合などでは、生涯にわたる予防も考慮する。ST 合剤は、臓器移植後の免疫抑制状態で発症リスクの高まる、トキソプラズマ症やリステリア症、ノカルジア症の予防効果も期待できるが、これらの感染症の予防には 1 倍量 (single-strength) ST 合剤の連日投与がより望ましいとされる³⁰⁾。ST 合剤が用いられない場合には、アトバコン内服、ペンタミジンの吸入などの代替薬を考慮する。

4. 移植前感染症スクリーニングと感染予防措置

移植前には、移植後の免疫抑制状態において、ドナー臓器由来の感染症の伝播防止、再活性化するリスクのあるヘルペスウイルス属などの潜在性感染状態の把握などのために、ドナーおよびレシピエントの感染症スクリーニング検査を行う必要がある³⁶⁾³⁷⁾。

一般的に推奨される感染症のスクリーニング検査の適応と、主にレシピエントに対する感染予防法について表 5 に記す。ドナーの感染症については、国毎に基準が異なるところもあるが、わが国の基準³⁸⁾ではドナーが、HIV、HTLV-1 (ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型)、B 型肝炎 (HBs 抗原) が陽性の場合には、ドナーの対象外となる。レシピエントが HIV 陽性の場合、HIV 感染症の良好なコントロールが前提となり、移植後も治療を継続する。ただし、免疫抑制薬と抗 HIV 薬の薬物相互作用には十分注意が必要である。

HBs 抗原陽性のレシピエントでは、移植後 B 型肝炎発症のリスクが非常に高く、肝移植では、B 型肝炎治療薬である核酸アナログ製剤 (エンテカビルなど) と抗 HBs 免疫グロブリン製剤 (HBIG) の併用療法が、肝臓以外では核酸アナログ製剤の投与が推奨される³⁹⁾⁴⁰⁾。HBc 抗体陽性ドナーは、肝移植の場合には適

表5. 臓器移植前にルチンに実施することが推奨される感染症スクリーニング検査と予防措置

検査項目	臓器提供者 (ドナー)	移植希望者 (レシピエント)	レシピエントに対する感染予防
HIV 抗体	○ (陽性の場合は適応外)	○	HIV 治療継続 (薬物相互作用に注意)
HTLV-1 抗体	○ (陽性の場合は適応外)	○	陽性の場合は慎重経過観察
HBs 抗原	○ (陽性の場合は適応外)	○	陽性の場合, 肝: 核酸アナログ製剤 + 抗 HBs 免疫グロブリン (HBIG), 肝以外: 核酸アナログ製剤
HBc 抗体	○ (肝では慎重に適応を検討)	○	・ドナー陽性の場合 移植前ワクチン接種による抗体獲得 肝: 核酸アナログ製剤 ± HBIG 肝以外: HBs 抗体陰性の場合には, 核酸アナログ製剤 ± HBIG ・レシピエント陽性, ドナー陰性の場合 HBV-DNA フォロー, 核酸アナログ製剤
HCV	○ (心臓・肺は陽性の場合には適応外, 肝・腎・小腸では HCV 陽性レシピエントに慎重に適応を検討)	○	移植前抗ウイルス治療を考慮 (ドナー, レシピエント)
梅毒 (STS, TPHA)	○	○	移植前に治療 (ドナー, レシピエント)
結核 (IGRA)	○	○	移植前に治療 (ドナー, レシピエント)
トキソプラズマ抗体 (IgG)	○	○	ST 合剤による予防 (心移植)
HSV 抗体 (IgG)	○	○	移植後予防投与 (特に D+/R-)
VZV 抗体 (IgG)	○	○	移植後予防投与 (特に D+/R-), 抗体陰性ドナーに対する移植前ワクチン接種
CMV 抗体 (IgG)	○	○	移植後予防または早期投与 (特に D+/R-)
EBV 抗体 (VCA IgG, EBNA)	○	○	慎重経過観察 (特に D+/R-)
麻疹抗体 (IgG)	—	○	抗体陰性の場合には移植前ワクチン
風疹抗体 (IgG)	—	○	抗体陰性の場合には移植前ワクチン
ムンプス抗体 (IgG)	—	○	抗体陰性の場合には移植前ワクチン

HTLV-1, Human T-cell leukemia virus type 1

応の慎重な検討が必要である。ドナー陽性の場合には、レシピエントは移植前にワクチン接種を行い免疫を獲得することが望ましい。肝移植では、核酸アナログ製剤 ± HBIG, 肝臓以外では HBs 抗体が陰性の場合に、核酸アナログ製剤 ± HBIG が推奨される。レシピエントのみ陽性の場合には、HBV-DNA のフォローと、陽性化時の核酸アナログ製剤の投与が推奨される。HCV 抗体陽性ドナーは心臓、肺移植では適応外、肝臓、腎臓、小腸では HCV 陽性レシピエントに限り、慎重に適応を検討することとなっている³⁸⁾。この場合、予後不良と言われるゲノタイプ1のドナーからゲノタイプ2および3のレシピエントへの移植は避ける。HCV に対する確実な感染予防は確立されていないが、ドナー、レシピエントともに移植前の抗 HCV

治療を行うことができれば考慮する。

潜在性結核感染症 (LTBI) の診断は、BCG 接種が広く行われているわが国においては、インターフェロン γ 遊離試験 (IGRA) で実施すべきである⁴¹⁾。IGRA 陽性の場合には、活動性結核の有無を必ず確認し、活動性病変があれば、結核症として治療が優先される。LTBI と診断された場合には、ドナー、レシピエントともに移植前の LTBI 治療 (INH, 9ヶ月間内服) が推奨される。脳死移植やレシピエントの状態が非常に悪いなど、移植前 LTBI 治療が行えない場合には、移植後にレシピエントに治療を行う⁴²⁾⁴³⁾。

ドナー又はレシピエントのトキソプラズマ抗体陽性の場合 (特に心移植) の場合には、ST 合剤の予防が必要とされるが、通常 PCP の治療目的で ST 合剤が

投与されるため、トキソプラズマのみをターゲットにした予防治療は通常意識して行われぬ。ヘルペスウイルス属の抗体検査は、既感染か否かを確認するものであり、その結果により、移植後予防投与を考慮することになる(本稿 3-1) 2) 参照)。VZV、麻疹、風疹、ムンプスに関しては、生ワクチンであるため、術後ワクチン接種が困難であり、抗体陰性の場合には術前の接種および免疫獲得が強く推奨される。

その他の血液検査によるスクリーニングが困難であり、ドナー由来、あるいはレシピエントが既感染状態にある可能性のある病原体 (LCMV、狂犬病、シャーガス病、クロイツフェルトヤコブ病、ウエストナイル熱、糞線虫症など) については、移植前リスクアセスメントにより対応を考慮する。

5. おわりに

臓器移植患者において重要度の高い感染症の感染制御について述べてきた。臓器移植を実施できる施設はわが国においては限定されるが、移植後の患者のフォローアップに関しては、全国のあらゆる施設がその役割を担う可能性がある。臓器移植後には上記の特殊な感染症とともに一般的な市中および医療関連感染症も起こりうるし、そのリスクも高い。一般感染症の延長線上に特殊な感染症があることを認識し、日常的な感染症診断治療を適正におこなうことが、特殊な感染症の早期診断治療さらには臓器移植患者の感染症の予後改善につながることを強調し、本稿のまとめとした。

文 献

- 1) 福嶋教偉. わが国における臓器移植の現状と今後の課題. 臓器移植ファクトブック 2014, 日本移植学会.
- 2) Fishman, JA. 2007. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med.* 357 (25): 2601-2614.
- 3) Fishman, JA. 2009. Introduction: infection in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 9 (Suppl 4): S3-6.
- 4) Green, M. 2013. Introduction: Infections in solid organ transplantation. *Am J Transplant.* 13 (Suppl 4): 3-8.
- 5) Patel, R, CV Paya. 1997. Infections in solid-organ transplant recipients. *Clin Microbiol Rev.* 10 (1): 86-124.
- 6) Al-Hasan, MN, RR Razonable, JE Eckel-Passow, et al. 2009. Incidence rate and outcome of Gram-negative bloodstream infection in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 9 (4): 835-843.
- 7) Dorschner, P, LM McElroy, MG Ison. 2014. Nosocomial infections within the first month of solid organ transplantation. *Transpl Infect Dis.* 16 (2): 171-187.
- 8) Iinuma, Y, K Senda, N Fujihara, et al. 2004. Surgical site infection in living-donor liver transplant recipients: a prospective study. *Transplantation.* 78 (5): 704-709.
- 9) Yamamoto, M, S Takakura, Y Iinuma, et al. 2015. Changes in Surgical Site Infections after Living Donor Liver Transplantation. *PLoS One.* 10 (8): e0136559.
- 10) Waggoner, JJ, EA Soda, S Deresinski. 2013. Rare and emerging viral infections in transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 57 (8): 1182-1188.
- 11) Kransdorf, EP, PC Zakowski, JA Kobashigawa. 2014. Chagas disease in solid organ and heart transplantation. *Curr Opin Infect Dis.* 27 (5): 418-424.
- 12) Razonable, RR, A Humar; AST Infectious Diseases Community of Practice. 2013. Cytomegalovirus in solid organ transplantation. *Am J Transplant.* 13 (Suppl 4): 93-106.
- 13) 日本臨床腎移植学会ガイドライン作成委員会. 腎移植後サイトメガロウイルス感染症の診療ガイドライン 2011, 日本医学館.
- 14) Kotton, CN, D Kumar, AM Caliendo, et al. 2010. International consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid organ transplantation. *Transplantation.* 89 (7): 779-795.
- 15) Husain, S, CE Pietrangeli, A Zeevi. 2009. Delayed onset CMV disease in solid organ transplant recipients. *Transpl Immunol.* 21 (1): 1-9.
- 16) Owers, DS, AC Webster, GF Strippoli, et al. 2013. Preventive treatment for cytomegalovirus viraemia to prevent cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2: CD005133.
- 17) Wilck, MB, RA Zuckerman; AST Infectious Diseases Community of Practice. 2013. Herpes simplex virus in solid organ transplantation. *Am J Transplant.* 13 (Suppl 4): 121-127.
- 18) Pergam, SA, AP Limaye; AST Infectious Diseases Community of Practice. 2013. Varicella zoster virus in solid organ transplantation. *Am J Transplant.* 13 (Suppl 4): 138-146.
- 19) Pergam, SA, CW Forsberg, MJ Boeckh, et al. 2011. Herpes zoster incidence in a multicenter cohort of solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis.*

- 13 (1): 15-23.
- 20) Allen, UD, JK Preiksaitis; AST Infectious Diseases Community of Practice. 2013. Epstein-Barr virus and posttransplant lymphoproliferative disorder in solid organ transplantation. *Am J Transplant.* 13 (Suppl 4): 107-120.
 - 21) Campo, E, SH Swerdlow, NL Harris, et al. 2011. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood.* 117 (19): 5019-5032.
 - 22) Gulley, ML, W Tang. 2010. Using Epstein-Barr viral load assays to diagnose, monitor, and prevent post-transplant lymphoproliferative disorder. *Clin Microbiol Rev.* 23 (2): 350-366.
 - 23) Le, J, S Gantt; AST Infectious Diseases Community of Practice. 2013. Human herpesvirus 6, 7 and 8 in solid organ transplantation. *Am J Transplant.* 13 (Suppl 4): 128-137.
 - 24) Singh, N, S Husain; AST Infectious Diseases Community of Practice. 2013. Aspergillosis in solid organ transplantation. *Am J Transplant.* 13 (Suppl 4): 228-241.
 - 25) Gavaldà, J, Y Meije, J Fortún, et al; ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts. 2014. Invasive fungal infections in solid organ transplant recipients. *Clin Microbiol Infect.* 20 (Suppl 7): 27-48.
 - 26) De Pauw, B, TJ Walsh, JP Donnelly, et al. 2008. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis.* 46 (12): 1813-1821.
 - 27) Husain, S, ML Mooney, L Danziger-Isakov, et al. 2011. A 2010 working formulation for the standardization of definitions of infections in cardiothoracic transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 30 (4): 361-374.
 - 28) 日本医真菌学会. アスペルギルス症の診断・治療ガイドライン 2015.
 - 29) Pfeiffer, CD, JP Fine, N Safdar. 2006. Diagnosis of invasive aspergillosis using a galactomannan assay: a meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 42 (10): 1417-1427.
 - 30) Martin, SI, JA Fishman; AST Infectious Diseases Community of Practice. 2013. *Pneumocystis pneumonia* in solid organ transplantation. *Am J Transplant.* 13 (Suppl 4): 272-279.
 - 31) Roux, A, F Gonzalez, M Roux, et al. 2014. Update on pulmonary *Pneumocystis jirovecii* infection in non-HIV patients. *Med Mal Infect.* 44 (5): 185-198.
 - 32) Tasaka, S, H Tokuda. 2012. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in non-HIV-infected patients in the era of novel immunosuppressive therapies. *J Infect Chemother.* 18 (6): 793-806.
 - 33) Fujii, T, T Nakamura, A Iwamoto. 2007. *Pneumocystis pneumonia* in patients with HIV infection: clinical manifestations, laboratory findings, and radiological features. *J Infect Chemother.* 13 (1): 1-7.
 - 34) Matsumura, Y, Y Ito, Y Inuma, et al. 2012. Quantitative real-time PCR and the (1→3)- β -D-glucan assay for differentiation between *Pneumocystis jirovecii* pneumonia and colonization. *Clin Microbiol Infect.* 18 (6): 591-597.
 - 35) Onishi, A, D Sugiyama, Y Kogata, et al. 2012. Diagnostic accuracy of serum 1,3- β -D-glucan for pneumocystis jirovecii pneumonia, invasive candidiasis, and invasive aspergillosis: systematic review and meta-analysis. *J Clin Microbiol.* 50 (1): 7-15.
 - 36) Fischer, SA, K Lu; AST Infectious Diseases Community of Practice. 2013. Screening of donor and recipient in solid organ transplantation. *Am J Transplant.* 13 (Suppl 4): 9-21.
 - 37) Len, O, C Garzoni, C Lumbreras, et al; ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts. 2014. Recommendations for screening of donor and recipient prior to solid organ transplantation and to minimize transmission of donor-derived infections. *Clin Microbiol Infect.* 20 (Suppl 7): 10-18.
 - 38) 臓器提供者（ドナー）適応基準. 日本臓器移植ネットワーク.
 - 39) Levitsky, J, K Doucette; AST Infectious Diseases Community of Practice. 2013. Viral hepatitis in solid organ transplantation. *Am J Transplant.* 13 (Suppl 4): 147-168.
 - 40) 日本肝臓学会肝炎診療ガイドライン作成委員会. 2014. B型肝炎治療ガイドライン（第2版）.
 - 41) 日本結核病学会予防委員会. 2014. インターフェロン γ 遊離試験使用指針. 結核 89: 717-725.
 - 42) Subramanian, AK, MI Morris; AST Infectious Diseases Community of Practice. 2013. *Mycobacterium tuberculosis* infections in solid organ transplantation. *Am J Transplant.* 13 (Suppl 4): 68-76.
 - 43) Meije, Y, C Piersimoni, J Torre-Cisneros, et al. 2014. Mycobacterial infections in solid organ transplant re-

ipients. Clin Microbiol Infect. 20 (Suppl 7): 89-101.

Management of infectious complications in solid-organ transplant recipients

Yoshitsugu Inuma

Department of Infectious Diseases, Kanazawa Medical University

Legislation for solid-organ transplantation (SOT) has been approved in Japan in 1997, and transplants from brain-dead donors have been done, however, living-donor transplantations are still dominant. Potent immunosuppressive agents have dramatically reduced the incidence of rejection and improved the prognosis, however, infection remains a common post-transplant complication and a major cause of death. This review describes the pathophysiology of infections after SOT, major and distinctive opportunistic infectious diseases in SOT recipients, and preventive strategies are discussed.